

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**BRUNO EDUARDO PEREIRA LAPORTE**

**CORE BIOPSY GUIADA POR ULTRA-SOM DE LESÕES  
SUSPEITAS (BI-RADS<sup>®</sup> 4 E 5) DE MAMA: QUANTOS  
FRAGMENTOS SÃO NECESSÁRIOS?**

**Juiz de Fora**

**2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**Bruno Eduardo Pereira Laporte**

**CORE BIOPSY GUIADA POR ULTRA-SOM DE LESÕES  
SUSPEITAS (BI-RADS® 4 E 5) DE MAMA: QUANTOS  
FRAGMENTOS SÃO NECESSÁRIOS?**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde - Área de concentração Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup, MD, PhD

**Co-Orientador:** Prof. Dra. Angela Maria Gollner, MD, PhD

**Juiz de Fora**

**2015**

**BRUNO EDUARDO PEREIRA LAPORTE**

**CORE BIOPSY GUIADA POR ULTRA-SOM DE LESÕES  
SUSPEITAS (BI-RADS® 4 E 5) DE MAMA: QUANTOS  
FRAGMENTOS SÃO NECESSÁRIOS?**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde - Área de concentração Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde.

Data da Aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. João Carlos Arantes Júnior**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

**Prof. Dr. Didier Silveira Castellano Filho**  
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de JF – SUPREMA

---

**Prof. Dr. Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

***“Não existe milagre; existe trabalho e progresso.  
Felicidade é consequência”.***

**Isabel Salomão de Campos**

## Dedicatórias

*A Deus, por me presentear com a dádiva de uma vida feliz.*

*À minha esposa Estela, amor da minha vida, por compartilhar comigo cada passo dessa trajetória. A você somente uma coisa posso dizer: “És o único e verdadeiro amor da minha vida!!!”*

*À minha filha Bruna, minha princesa. Espero que saiba, algum dia, que o mais difícil nesta minha jornada foi me privar de momentos ao seu lado. Papaizinho te ama mais que tudo e para todo o sempre.*

*Aos meus queridos pais, Graça e Alfredo, pela educação recebida, pelos exemplos, e pelo amor incondicional. Minha amada mãe, seu apoio me fez ser quem sou. Devo tudo a vocês, eternamente.*

*Aos meus avós, Wagner e Dirce, gostaria de dizer que seu amor e minha admiração por vocês me faz andar por caminhos que sozinho não seria capaz. Vô Wagner, sua ausência se faz sentir a cada momento.*

*Às minhas irmãs, Camilla e Rachel, o carinho e apoio de vocês foi e sempre será fundamental.*

# Agradecimentos

*Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup, por acreditar neste projeto desde nosso primeiro encontro. Agradeço por ter me permitido compartilhar de seu brilhantismo como pesquisador e orientador, me guiando e estimulando a cada momento. O nosso convívio foi, para mim, um grande aprendizado e nossa amizade é, com certeza, uma das minhas grandes conquistas nesta jornada.*

*À minha co-orientadora, Prof. Dra. Angela Maria Gollner, fonte incessante de estímulo e uma das responsáveis por viabilizar a estrutura necessária à realização deste estudo.*

*À Profa. Dra. Beatriz Julião Vieira Aarestrup, pelos exemplos como pesquisadora, por sua calma que sempre me tranquilizava nos momentos de ansiedade e pelo incentivo sempre presente em suas palavras.*

*Ao Prof. Dr. Dimas Augusto Carvalho Araújo por ter sido o primeiro a me apresentar o “mundo” da pesquisa. E ter sido um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento do meu fascínio por este “novo mundo”.*

*Ao amigo Prof. Akinori, que em um momento de grande turbulência me apoiou como somente um amigo é capaz de fazê-lo.*

*Ao Acadêmico de Medicina João Matheus de Castro Rangel, espero que eu tenha conseguido transmitir a você o conhecimento que fez por merecer. Seu apoio e dedicação foram fundamentais à realização deste projeto.*

*Ao Prof. Adriano de Carvalho Nascimento e às residentes do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora: sem o empenho e esmero que demonstraram na análise do material do estudo, não seria possível obtermos este resultado inédito na literatura.*

*A todos os alunos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora que fazem ou fizeram parte do Grupo de Pesquisa em Mastologia de Juiz de Fora. O convívio com todos vocês me estimula e me encoraja a tentar sempre mais.*

*Aos colegas do Núcleo de Pesquisa em Imunopatologia e Imunologia Clínica e aos professores, pesquisadores e funcionários do Centro de Biologia da Reprodução da UFJF, pelo estímulo à pesquisa, pelos exemplos de profissionalismo e ética, pela agradável convivência e pelo aprendizado constante.*

## Resumo

A alta acurácia da core biopsy (CB) em diagnosticar câncer em lesões mamárias já é amplamente comprovada. Porém, o número necessário de fragmentos que deve ser obtido para alcançar este objetivo, em lesões BI-RADS<sup>®</sup> 4 e 5, ainda não está estabelecido. **Objetivo:** Avaliar quantos fragmentos são necessários, em CB guiada por ultrassom (US) de lesões suspeitas de câncer BI-RADS<sup>®</sup> 4 (B4) e 5(B5), para o diagnóstico de malignidade. **Método:** Foram selecionadas 59 pacientes consecutivas, com 66 lesões mamárias maiores ou iguais a 1 cm, classificadas em B4 ou B5, e, posteriormente, encaminhadas ao Serviço de Mastologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora para realização de CB guiada por US. As biópsias foram realizadas por 01 operador, utilizando aparelho de ultrassom com sonda linear de 10 MHz e 01 modelo de pistola de biópsia automática, com agulhas de 14 gauge (GA) e excursão de 12 ou 22 mm. Um total de 5 disparos foram realizados em cada lesão. A cada disparo, o fragmento retirado foi colocado em um frasco exclusivo, recebendo a identificação de acordo com a ordem dos disparos e analisado histopatologicamente. Todos os fragmentos provenientes dos disparos foram incluídos no estudo, mesmo aqueles que obtiveram pouco tecido ou aqueles que não atingiram a lesão. Os resultados anatomopatológicos (AP) das CB foram classificados em benignos ou malignos. Os classificados como malignos correspondiam àqueles com diagnóstico de carcinoma *in situ* ou invasivo. Os demais foram classificados como benignos. Os AP das CB foram comparados com os resultados da parafina proveniente de exérese cirúrgica ou com a estabilidade no *follow up* das lesões. **Resultados:** A média de idade das pacientes é de 52,6 ( $\pm$  13,9) anos. CB com diagnóstico de malignidade foi encontrado em 59,4% e de benignidade em 40,6% das biópsias realizadas. Em relação à classificação das lesões, de acordo com o BI-RADS<sup>®</sup>, 43 (67,2%) lesões foram classificadas como B4 e 21 (32,8%) como B5. O tempo médio de *follow up* para as 8 pacientes que não realizaram exérese cirúrgica foi de 19,13 meses. Houve 100% de concordância entre o resultado AP do 1º fragmento com o AP da biópsia cirúrgica ou com o *follow up* das lesões benignas que foram acompanhadas. **Conclusão:** A retirada de 1 fragmento foi suficiente para o correto diagnóstico de malignidade e benignidade em CB guiadas por US de lesões classificadas como B4 ou B5 com tamanho igual ou superior a 1 cm.

PALAVRAS-CHAVE: Core biopsy, ultrassom, número de fragmentos

## Abstract

Core biopsy (CB) is widely attested to provide high accuracy for the detection of breast cancer in breast lesions. However, the number of specimens that are required to achieve this in Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS<sup>®</sup>) 4 and 5 lesions is yet to be determined. **Objective:** To evaluate the number of specimens required to diagnose malignancy when using ultrasound (US)-guided CB for BI-RADS<sup>®</sup> 4 (B4) and 5 (B5) suspected breast cancer lesions. **Methods:** We selected 59 consecutive patients who were referred to the Mastology Service of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora for US-guided CB. These patients had 66 breast lesions that measured 1 cm or larger and were classified as B4 or B5. A single operator performed the biopsies, using an ultrasound device with a 10-MHz linear probe, 1 automatic biopsy gun model, 14-gauge needles and 12- or 22-mm excursion. A total of 5 cores were taken from each lesion. The fragment obtained from each biopsy was placed in a separate vial, identified according to the order in which it was taken, and submitted to histopathologic analysis. All the fragments obtained from the biopsies were included in this study, even those that provided small amounts of tissue or resulted from biopsies that had missed the lesion. The CB specimen's anatomopathological findings were classified as benign or malignant. The CB specimens classified as malignant had a corresponding diagnosis of *in situ* or invasive carcinoma. The remaining CB specimens were classified as benign. The CB specimens' anatomopathological findings were compared to those obtained from surgically resected and paraffinised specimens or the lesion's stability during follow-up consultations. **Results:** The average patient age was 52.6 ( $\pm$  13.9) years. Malignancy was diagnosed in 59.4% of the CB specimens, and 40.6% were classified as benign. Regarding the BI-RADS<sup>®</sup> classifications of the lesions, 43 (67.2%) lesions were classified as B4 and 21 (32.8%) were classified as B5. The average duration of follow-up for the 8 patients who did not undergo surgical resection was 19.13 months. There was 100% agreement between the anatomopathological findings from the first fragment and the anatomopathological findings from the surgical biopsy or the follow-up of the benign lesions. **Conclusion:** A biopsy of 1 fragment was sufficient for the correct diagnosis of malignant and or benign status in US-guided CBs of lesions that were classified as B4 or B5 and measured 1 cm or larger.

KEY-WORDS: Core biopsy, ultrasound, number of specimens

## Lista de figuras

- Figura 1 Taxa de incidência de câncer dos 10 principais sítios, em mulheres, entre 2007-2011, nos EUA. U.S. Cancer Statistics Working Group, 2014. Disponível em: <<http://www.apps.nccd.gov/uscs/toptencancers.aspx>> Acesso em: 03. Abr. 2015..... 23
- Figura 2 Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2014, com exceção do câncer de pele não melanoma. Adaptado de Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.124p.: il. col., mapas. ISBN 978-85-7318-236-1..... 23
- Figura 3 Taxa de morte por câncer, em mulheres, dos 10 mais incidentes tumores, nos EUA, entre os anos de 2007 e 2011.U.S. Cancer Statistics Working Group, 2014. Disponível em: <<http://www.apps.nccd.gov/uscs/toptencancers.aspx>> Acesso em: 03. Abr. 2015..... 24
- Figura 4 Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil Mulheres, estimadas para o ano de 2014, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.124p.: il. col., mapas. ISBN978-85-7318-236-1 .... 25
- Artigo:** *Core biopsy guiada por ultrassom de lesões suspeitas de mama: quantos fragmentos são necessários? (Ultrasound-guided core biopsy of suspicious breast lesions: How many specimens are necessary?)*
- Figure 1 Resultado do acompanhamento de todas as lesões de mama submetidas a core biopsy. [Follow up outcomes of all breast lesions sampled by core biopsy(n=64)]. Adapted from SAUER G., DEISSLER H., STRUNZ K.,et al. Ultrasound-guided large core needle biopsies of breast lesions: analysis of 962 cases to determine the number of samples for reliable tumour classifications. British Journal of Cancer, v. 92, p. 231-235, 2005..... 41

## Lista de tabelas

Tabela 1	Categorias de risco para Ultrassom (US) segundo o Colegio Americano de Radiologia BI-RADS® ( <i>Breast Imaging Reporting and Data System 5ª edição</i> ). Modificado de Stavros, <i>Ultra-sonografia da mama</i> , Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2005 .....	19
----------	---	----

**Artigo:** *Core biopsy guiada por ultrassom de lesões suspeitas de mama: quantos fragmentos são necessários? (Ultrasound-guided core biopsy of suspicious breast lesions: How many specimens are necessary?)*

Table 1	Relação entre os achados anatomo patológicos do 1º fragmento da core biopsy e a classificação da lesão pelo BI-RADS® ( <i>Relationship between the anatomopathological findings from the first CB fragmente and the BI-RADS® lesion classification</i> ).....	39
Table 2	Relação entre os carcinomas <i>in situ</i> diagnosticados no 1º fragmento e os achados anatomo patológicos dos demais fragmentos e da peça cirúrgica ( <i>Relationship between the in situ carcinomas diagnosed in the first fragment and the anatomopathological findings from the remaining fragments and surgical specimen</i> ) .....	40
Table 3	Parâmetros de acurácia diagnóstica da core biopsy de acordo com o número de fragmentos de core realizados em uma série de 64 lesões ( <i>Diagnostic accuracy parameters of core needle biopsy according to the number of cores evaluated in a series of 64 masses</i> ).....	40

## Lista de abreviaturas e siglas

<b>3D</b>	<i>3 Dimensionals</i>
<b>ACR</b>	Colégio Americano de Radiologia/ <i>American College of Radiology</i>
<b>AP</b>	Anatomopatológico
<b>B3</b>	<i>Breast Imaging – Reporting and Data System Lexico Categoria 3</i>
<b>B4</b>	<i>Breast Imaging – Reporting and Data System Lexico Categoria 4</i>
<b>B5</b>	<i>Breast Imaging – Reporting and Data System Lexico Categoria 5</i>
<b>BI-RADS®</b>	<i>Breast Imaging – Reporting and Data System Lexico</i>
<b>BRCA 1</b>	Gene de Susceptibilidade para Câncer de Mama 1
<b>BRCA 2</b>	Gene de Susceptibilidade para Câncer de Mama 2
<b>CB</b>	<i>Core Biopsy</i>
<b>CCC</b>	<i>Columnar Cell Changes Without Atypia</i>
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CDI</b>	Carcinoma Ductal Invasivo
<b>CDIS</b>	<i>Carcinoma Ductal In Situ</i>
<b>DCIS</b>	<i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>F1</b>	Frasco com o Produto do 1º Disparo
<b>F2</b>	Frasco com o Produto do 2º Disparo
<b>F3</b>	Frasco com o Produto do 3º Disparo
<b>F4</b>	Frasco com o Produto do 4º Disparo
<b>F5</b>	Frasco com o Produto do 5º Disparo
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FN</b>	<i>False Negative</i>
<b>FP</b>	<i>False Positive</i>
<b>GA</b>	<i>Gauge</i>
<b>IDC</b>	<i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
<b>ILC</b>	<i>Invasive Lobular Carcinoma</i>
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>HBOC</b>	<i>Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome</i>
<b>HPV</b>	<i>Human Papiloma Virus</i>

<b>NMT</b>	<i>Normal Mammary Tissue</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PAAF</b>	Punção Aspirativa por Agulha Fina
<b>SERM</b>	Modulador Seletivo de Receptor de Estrogênio
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>UFJF</b>	Universidade Federal de Juiz de Fora
<b>US</b>	Ultrassom
<b>VPN</b>	Valor Preditivo Positivo
<b>VPP</b>	Valor Preditivo Negativo

## Sumário

1	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	14
2	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	21
2.1	Epidemiologia e evolução do tratamento do câncer de mama .....	21
2.2	Perspectivas históricas da core biopsy nas lesões de mama.....	26
3	<b>OBJETIVOS.....</b>	31
3.1	Objetivo geral.....	31
3.2	Objetivos específicos.....	31
4	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	32
4.1	Amostra e protocolo de estudo.....	32
4.2	Análise estatística .....	34
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	35
6	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	45
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	46
	<b>ANEXOS.....</b>	51

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2030, estima-se a incidência de 21,4 milhões de casos de câncer, com 13,2 milhões de mortes e 75 milhões de pacientes vivas que já foram tratadas (Instituto Nacional do Câncer, 2014).

O relatório World Health Statistics 2012 da OMS descreve que haverá, no mundo, em 2020, 150 mortes por câncer em 100.000 adultos entre 30 e 70 anos. Este número corresponde a 19,6% de todas as mortes de pessoas nesta faixa etária, estando este índice somente abaixo do relacionado com doenças circulatórias e diabetes, que corresponde a 32,0% das mortes. Nas Américas, o câncer é atualmente responsável por 25,5% das mortes entre 30 e 70 anos, número próximo ao encontrado na Europa, onde o câncer é o responsável por 26,5% das mortes (World Health Organization, 2012).

Nos últimos 40 anos, ocorreu uma mudança no paradigma do enfrentamento das doenças neoplásicas, havendo uma intensificação na pesquisa e na implementação de medidas que visam à prevenção primária e secundária. Tal mudança se justifica no argumento defendido pela OMS, em que pelo menos um terço dos casos de câncer que ocorre anualmente no mundo poderia ser prevenido. E essa prevenção oferece a maior relação custo benefício dentre as estratégias de longo prazo para o controle do câncer (World Health Organization, 2015).

Tal abordagem também é defendida no relatório Estimativa 2014 / Incidência do Câncer no Brasil do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Este ressalta que, sem medidas que contribuam para o controle do aumento no número absoluto de casos novos de câncer no país, poderá não haver recursos suficientes para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento destes casos (INCA, 2014).

Uma das principais medidas de mudança, que apresenta importante impacto na prevenção do câncer, é a interrupção do uso do tabaco. Mundialmente, é considerado o principal fator isolado de risco, responsável por 22% dos casos de morte anuais por câncer. Em 2004, 1,6 milhões das 7,4 milhões de mortes por câncer no mundo, foram causadas pelo uso do tabaco, responsável por vários tipos de câncer, incluindo câncer de pulmão, esôfago, laringe, boca, garganta, rim, bexiga, pâncreas e estômago (World Health Organization, 2015)

Outro importante fator defendido pela OMS na prevenção primária do câncer é a prática de atividade física regular, que ao ajudar a prevenir o sobrepeso e a obesidade, pode contribuir na diminuição dos casos de câncer de esôfago, colo retal, mama, endométrio e rim (World Health Organization, 2015). Regan et al., em 2009, publicaram estudo demonstrando o benefício da atividade física, através de exercícios físicos diários, na diminuição da incidência de câncer de mama em todas as faixas etárias (REGAN et al., 2009).

Fatores dietéticos também são relacionados à incidência de câncer, sendo a ingesta de frutas e vegetais associada ao efeito protetor e a ingesta de carne enlatada e carne vermelha associada ao aumento de risco, principalmente para câncer colo retal. Ressalta-se que estas medidas protetoras, também estão associadas à diminuição de risco de doenças cardiocirculatórias. Tal a importância dos fatores acima, na história natural do câncer e de outras doenças, que a OMS desenvolveu uma ação estratégica global para dieta, atividade física e saúde (World Health Organization, 2015).

A ingesta de álcool também está associada ao câncer, principalmente na cavidade oral, faringe, laringe, esôfago, fígado, colo retal e mama. Este risco está diretamente associado à quantidade ingerida (World Health Organization, 2015). Com relação ao câncer de mama, já existe evidência, demonstrada por estudo de meta análise, comprovando a relação entre a ingesta de álcool em doses elevadas e a incidência de câncer de mama (KEY et al., 2006).

Outros fatores também citados pela OMS que estão associados ao desenvolvimento de câncer são: infecções (sendo a principal delas, a causada pelo Human Papiloma Virus [HPV] no colo do útero), contaminação de água, solo e ar ambiente por agentes químicos carcinogênicos, produtos carcinogênicos relacionados com a atividade laborativa e radiação (World Health Organization, 2015).

Dentre todos os tipos de câncer, o de mama é, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, a neoplasia maligna que mais acomete mulheres no mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Em 2012, foram esperados cerca de 1,67 milhões de casos novos de câncer de mama no mundo, representando 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados em mulheres (INCA, 2014).

No Brasil, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o tipo mais frequente na população feminina, com estimativa de 57.120 novos casos no ano de 2014, com o risco estimado de 56,09 casos a cada 100.000 mulheres, configurando grave problema de saúde pública. A importância destes dados fica ainda mais clara quando comparamos com aqueles publicados na Estimativa 2012, notando-se um aumento de 8,4% na taxa de incidência (estimativa de 52.680 casos novos em 2012) e 7,8% no risco estimado (risco estimado para 2012 foi de 52/100 mil) (INCA, 2014).

O risco estimado para 2014 nas regiões do Brasil é: 71,18/100 mil para região Sudeste; 70,98/100 mil na região Sul; 51,3/100 mil na região Centro-Oeste; 36,74/100 mil na região Nordeste; 21,29/100 mil na região Norte. O estado de Minas Gerais, segundo o INCA, apresentará 5.210 novos casos de câncer de mama em 2014, com taxa bruta de incidência estimada de 49,17 casos para cada 100.000 mulheres (INCA, 2011; INCA, 2014).

A idade é o principal fator de risco para câncer de mama em mulheres, com as taxas de incidência aumentando até os 50 anos de forma mais acentuada. Porém, outros fatores de risco já estão estabelecidos, como história familiar, menarca precoce, menopausa tardia, exposição à radiação ionizante, alta densidade do tecido mamário na pós menopausa (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama) e uso de terapia hormonal acima de 5 anos na pós menopausa. Fatores relacionados com a vida reprodutiva da mulher como idade da primeira gestação a termo acima de 30 anos e nuliparidade, bem como fatores relacionados a hábitos de vida como ingestão de álcool, índice de massa corporal elevado e sedentarismo também são considerados de risco (SANTEN et al, 2007; INCA, 2014).

Atualmente apresenta grande destaque, tanto em artigos científicos como em meios de comunicação, a questão da hereditariedade do câncer de mama. Sabe-se que 9 em cada 10 novos casos da doença ocorrem em mulheres sem antecedentes familiares (INCA, 2014). Porém 5 a 10% dos casos de câncer de mama são hereditários, destacando-se os casos originários da Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovários (HBOC - Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome). Tal síndrome se caracteriza por mutações no gene de susceptibilidade para câncer de mama 1 (BRCA 1) e no gene para susceptibilidade para câncer de mama 2 (BRCA 2) (THULL; VOGEL, 2004; ANDERSON et al., 2006). Estes são genes supressores tumorais, encontrados nos cromossomos 17 e 13 respectivamente, que estão

relacionados à codificação de proteínas intimamente envolvidas no crescimento e diferenciação celular. Nos Estados Unidos da América (EUA), uma em cada 250 mulheres é portadora desta síndrome (NAROD; JORDAN, 2004). Nessas mulheres, a taxa de risco cumulativo durante a vida varia de 36% a 85% para câncer de mama e 16% a 60% para câncer de ovário (CHEN; PARMIGIANI, 2007; LEVY-LAHAD; FRIEDMAN, 2007).

Outros genes também foram associados com o câncer de mama, tal como p53, PTEN, PK11/LKB1, CDH1, ATM e CHECK 2. O risco cumulativo para câncer de mama (penetrância) varia consideravelmente entre as mulheres que carregam estas mutações. Mutações com alta penetrância, tal como BRCA 1, BRCA 2, p53, PTEN, STK11/LKB1 e CDH1 estão associadas com risco cumulativo ao longo da vida de 45 a 80% (ROBSON; OFFIT, 2007).

Devido a alta incidência no mundo, o câncer de mama foi, nos últimos 40 anos, um dos principais temas de pesquisas sobre prevenção, diagnóstico e tratamento. Em 1970, havia somente um estudo randomizado publicado sobre a mamografia como exame de rastreamento. Outros estudos, como o National Institutes of Health e o American Society Breast Cancer Detection Demonstration Projects, estavam apenas começando. Os estudos sobre tratamento hormonioterápico com tamoxifeno (Modulador Seletivo de Receptor de Estrogênio - SERM) e pesquisas com esquemas de quimioterapia com múltiplas drogas apresentando diferentes mecanismos de ação estavam em estágios iniciais. E, principalmente, não havia sido identificada nenhuma associação entre um gene específico e o risco de desenvolver câncer de mama. O conhecimento adquirido neste período proporcionou à adoção de medidas de prevenção e de tratamento, proporcionando diminuição na mortalidade (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

Entre as estratégias de prevenção, destaca-se a prevenção secundária, que é um conjunto de medidas visando o diagnóstico precoce da doença. Entre elas, podemos citar o autoexame das mamas, o exame clínico das mamas realizado por profissional de saúde e a realização da mamografia.

O autoexame das mamas é tema controverso na literatura. Dois grandes estudos avaliaram sua efetividade como medida de prevenção secundária. Semiglazov et al., em 1999, em um estudo da Organização Mundial da Saúde, e Thomas et al., em 2002, evidenciaram que a realização do autoexame das mamas não alterou a taxa de

detecção do câncer nem a mortalidade pela doença, além de duplicarem o número de biópsias realizadas.

Em 2003, Jatoi, analisando os resultados de 04 estudos populacionais que avaliaram a capacidade de detecção do câncer de mama através do exame físico realizado por profissional da área de saúde, concluiu ser este uma importante ferramenta no diagnóstico da doença.

A mamografia é o único exame de imagem que conseguiu demonstrar redução na mortalidade por câncer de mama, quando utilizado como prevenção secundária. Kerlikowski et al., em 1995, publicaram uma meta análise de estudos clínicos randomizados que avaliaram a eficácia do rastreamento mamográfico em mulheres acima de 50 anos, tendo como resultado uma redução de mortalidade para câncer de mama de 20 a 25% com um tempo de acompanhamento de 7 anos. Hendrick et al., em 1997, também em um artigo de meta análise de avaliação de eficácia do rastreamento mamográfico, porém com mulheres com idade entre 40 e 49 anos, obtiveram uma redução de mortalidade de 18% em com 12 anos de tempo de acompanhamento.

O Ministério da Saúde recomenda iniciar o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas com exame clínico das mamas a partir dos 40 anos e mamografia para mulheres entre 50 e 69 anos com intervalo máximo de dois anos entre os exames. Em mulheres consideradas de alto risco, recomenda-se exame clínico das mamas e mamografia anual a partir dos 35 anos (INCA, 2014).

A ultrassonografia pode ser necessária, sendo sempre complementar à mamografia, com exceção nas pacientes jovens (abaixo de 30 anos), quando representa o exame de escolha para a primeira avaliação. A ultrassonografia mamária não tem indicação para rastreamento do câncer de mama habitual e não substitui a mamografia. É usualmente indicada quando se necessita: realizar diagnóstico diferencial entre lesão cística e sólida e avaliar nódulo palpável ou outra alteração no exame físico em paciente jovem, avaliar nódulo palpável não detectado na mamografia, doença inflamatória e implantes mamários. Segundo o Colégio Americano de Radiologia (ACR), as imagens ultrassonográficas e mamográficas devem ser classificadas segundo o BI-RADS<sup>®</sup> (*Breast Imaging - Reporting and Data System 5<sup>a</sup> edição*). Consideram-se lesões suspeitas de câncer aquelas classificadas como 4 (achado suspeito) e 5 (achado altamente suspeito) (AGUILLAR; BAUAB, 2011).

Além da função diagnóstica, a ultrassonografia mamária tem importante papel no auxílio à realização de biópsia percutânea. WALLIS et al., em 2007, evidenciaram que

a realização de biópsias percutâneas, guiadas por ultrassom, apresentam sensibilidade maior que as realizadas à mão livre. Portanto, segundo a *European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures*, o uso da *core biopsy* (CB) guiada por ultrassom para a caracterização histopatológica de lesões suspeitas de mama se tornou o procedimento diagnóstico de escolha, substituindo a biópsia excisional tradicional (WALLIS et al., 2007).

Tabela 1 – Categorias de risco para Ultrassom (US) segundo o Colégio Americano de Radiologia BI-RADS® (*Breast Imaging Reporting and Data System* 5ª edição). Modificado de Stavros (2005).

Categoria BIRADS	Descrição	Risco de Malignidade (%)	Conduta
0	Inconclusivo	X	Aguarda nova avaliação de imagem para definição
1	Normal	0	Acompanhamento de rotina
2	Achado benigno	0	Acompanhamento de rotina
3	Provavelmente benigno	≤2	Seguimento da alteração em 6, 12 e 24 meses.
4	Suspeito	>2 e <90	Biópsia
5	Altamente suspeito	≥90	Biópsia
6	Malignidade confirmada	100	Malignidade já confirmada em biópsia prévia

Fonte: Stavros (2005)

Em pacientes com alterações mamográficas ou ultrassonográficas suspeitas ou massas palpáveis mamárias, a técnica preferencial diagnóstica é a realização de biópsia pré-operatória. Fornece ao cirurgião, diagnóstico histológico da lesão, propiciando uma melhor programação da técnica cirúrgica a ser empregada. Na biópsia por agulha grossa, como a *core biopsy* (CB) são retirados fragmentos de tecido através de uma pistola automática que dispõe de uma agulha com uma fenda e uma capa que, ao disparar, ao mesmo tempo corta o material e o recolhe sob esta capa. Este material é retirado da agulha, conservado em formol tamponado a 10% e enviado a estudo histopatológico (DAIDONE et al., 1991; BRUENING et al., 2010; GRUBER; WALTER; HELBICH, 2010).

É considerado um método diagnóstico válido, não apenas eficiente como também bem tolerado e pouco invasivo, permitindo ao cirurgião uma estratégia terapêutica adequada e definitiva. A CB pode ser realizada guiada por palpação, estereotaxia ou ultrassom (sendo esta última técnica mais rápida e mais bem tolerada pelas pacientes quando comparada à estereotaxia). As vantagens da CB são: diagnóstico histopatológico da lesão (raramente se obtendo material insuficiente), diagnóstico diferencial entre carcinoma *in situ* e invasivo, possibilidade de se fazer mais

de uma biópsia em diferentes quadrantes da mama ou lesões sincrônicas bilaterais, e maior segurança ao médico nos diagnósticos de lesões se comparada à punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Porém, a CB apresenta limitações, como mamas extremamente densas, lesões de localização profunda e lesões muito superficiais e móveis (BRANCATO et al., 2012).

A literatura mostra que a *core biopsy* pode fornecer alguns resultados “subestimados” em lesões *in situ*, em hiperplasias epiteliais atípicas e em graduações histopatológicas de lesões malignas (VERKOOIJEN et al., 2000; MELO et al., 2003; WEI et al., 2011 WIRATKAPUN et al., 2012).

Apesar da comprovada eficácia da CB como método diagnóstico de lesões mamárias, o número exato de fragmentos a serem retirados de cada lesão continua em debate dentro da literatura (BRENNER et al., 1996; FISHMAN et al., 2003; BOLIVAR et al., 2005; SAUER et al., 2005; LUCENA et al., 2007).

Assim, o presente estudo clínico e anatomopatológico teve como desafio avaliar o número necessário de fragmentos a serem retirados durante a realização da *core biopsy*, objetivando uma maior fidedignidade diagnóstica do procedimento com a menor morbidade possível.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Epidemiologia e evolução do tratamento do câncer de mama

Nos dias de hoje, apesar do aumento da incidência do câncer de mama, diversas evoluções ocorreram na prevenção, no diagnóstico e no tratamento, promovendo um aumento na sobrevida global em relação à década de 70. Em vários países, houve um aumento na taxa de sobrevida global das pacientes portadoras de câncer de mama. Nos Estados Unidos da América (EUA), passou de 75% em 5 anos, nos anos de 1975 a 1977 para 90%, em 5 anos, no intervalo entre 1999 e 2006 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

Credita-se esse feito, ao avanço no tratamento quimioterápico, com a monoquimioterapia sendo suplantada pela poliquimioterapia. Soma-se a isso o emprego da quimioterapia como tratamento neoadjuvante, possibilitando a cirurgia em tumores previamente não operáveis e permitindo a realização de cirurgia conservadora em pacientes antes candidatas à mastectomia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015).

A cirurgia conservadora de mama, consagrada primeiramente pelo médico cirurgião Umberto Veronesi, em 1981, e posteriormente sacramentada pelo médico cirurgião Bernard Fisher, em 1982, veio resgatar a autoestima, a feminilidade e a qualidade de vida de muitas mulheres portadoras de câncer de mama. Tanto Veronesi quanto Fisher demonstraram com seus trabalhos que, pacientes submetidas à cirurgia conservadora de mama, associada à radioterapia, apresentavam a mesma sobrevida global que pacientes submetidas à mastectomia (FISHER et al., 2002; VERONESI et al., 2002).

Também houve avanços no tratamento hormonioterápico, quando os moduladores seletivos de receptores de estrogênio (tamoxifeno e raloxifeno) e os inibidores de aromatase (anastrozol, letrozol e exemestane) passaram a ser utilizados rotineiramente no tratamento de mulheres com tumores malignos de mama, com receptores de estrogênio e progesterona positivos. O tratamento hormonioterápico pode ser utilizado no tratamento neoadjuvante, adjuvante e na presença de doença metastática. Os SERM interferem na estimulação do crescimento tumoral através da sua ligação aos receptores de estrogênio, agindo como antagonistas competitivos. Os inibidores da aromatase bloqueiam a produção

estrogênica, em mulheres, na pós-menopausa, impedindo a conversão periférica de androstenediona em estradiol (BOCCARDO et al., 2005; HOWELL et al., 2005; JAKESZ et al., 2005; THE ARIMIDEX, TAMOXIFEN, ALONE OR IN COMBINATION (ATAC) TRIALISTS' GROUP et al., 2008).

O tamoxifeno também é utilizado como quimioprevenção nas pacientes de alto risco para desenvolvimento do câncer de mama, proporcionando uma redução de aproximadamente 50%, sendo seu uso aprovado pelo órgão americano de regulação de medicamentos Food and Drug Administration (FDA) (FISHER; CONSTANTINO; WICKERHAM, 1998; TAN-CHIU et al., 2003; CUZICK et al., 2007; MORROW; JORDAN, 2007; COME et al., 2008).

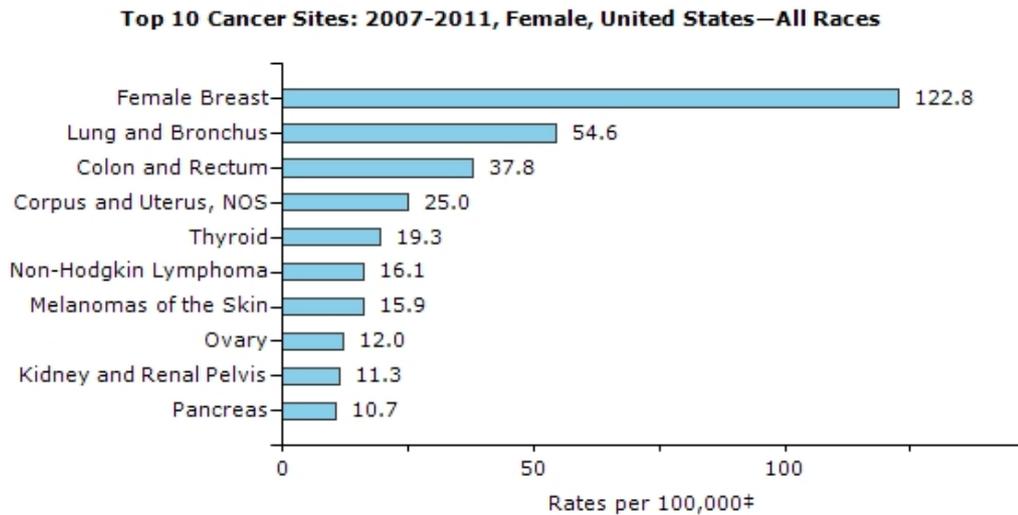
A história natural do câncer de mama, no mundo, segue trajetórias diferentes, dependendo do nível socioeconômico de cada país. Segundo Coleman (2008), nos EUA, Suécia e Japão, a sobrevida global é maior ou igual a 80%, caindo para 60% em países com nível médio de renda e chegando abaixo de 40% em países de baixa renda.

Até mesmo segmentos sócios econômicos diferentes dentro de um mesmo país podem apresentar diferenças na evolução da incidência e mortalidade da doença. Nos EUA, segundo o Centers of Disease Control and Prevention (CDC), de 1999 a 2008, houve uma diminuição significativa de 1,2% na incidência de câncer de mama. Esse fato ocorreu devido unicamente à queda da incidência entre mulheres brancas (EHEMAN et al., 2012; CDC, 2015).

Também nos EUA, segundo o CDC, houve uma diminuição significativa de 2,0% nas mortes causadas por câncer de mama. Esta queda também foi significativa no segmento de mulheres brancas, negras e hispânicas, sendo respectivamente de 2,1%, 1,4% e 1,5% (EHEMAN et al., 2012; CDC, 2015).

Na figura 1, visualizamos as taxas de incidência de câncer dos 10 principais sítios, em mulheres, entre 2007-2011, nos EUA. Nota-se a predominância dos casos de câncer de mama em relação aos demais, com taxa de 122,8 casos a cada 100.000 pessoas (U.S. CANCER STATISTICS WORKING GROUP, 2014).

Fig. 1: Taxa de incidência de câncer dos 10 principais sítios, em mulheres, entre 2007-2011, nos



EUA.

Fonte: <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/toptencancers.aspx>

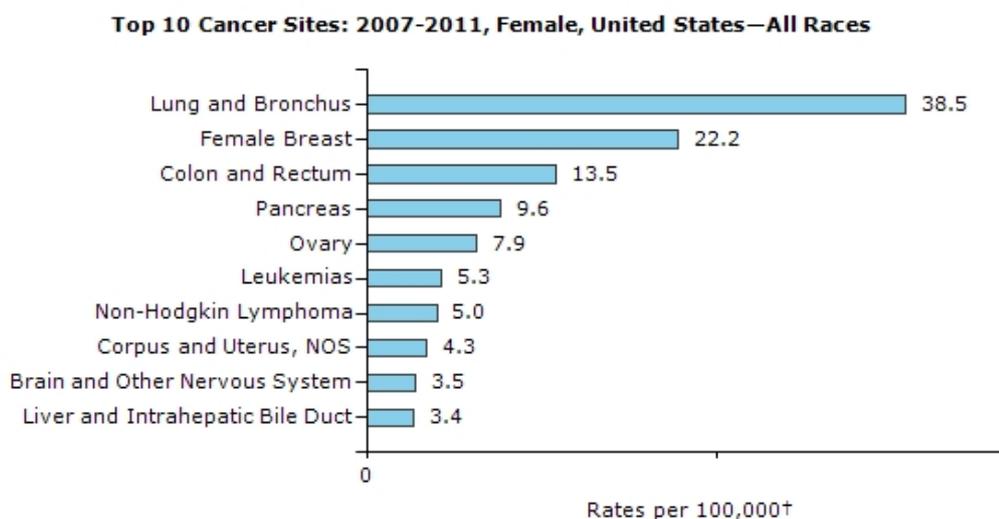
Na figura 2, visualizamos o número esperado de câncer dos 10 principais sítios, no Brasil, para 2014. Nota-se a predominância dos casos de câncer de mama em relação aos demais.

Na figura 3, visualizamos as taxas de morte por câncer dos 10 principais sítios causadores de morte, entre 2007-2011, nos EUA. Nota-se que, apesar de o câncer de mama ser o mais incidente, o causador do maior número de mortes é o de pulmão (U.S. CANCER STATISTICS WORKING GROUP, 2014).

Figura 2 – Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2014, com exceção do câncer de pele não melanoma

	Localização primária	casos	%
<b>Mulheres</b> 	Mama Feminina	57.120	20,8%
	Cólon e Reto	17.530	6,4%
	Colo do Útero	15.590	5,7%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
	Glândula Tireoide	8.050	2,9%
	Estômago	7.520	2,7%
	Corpo do Útero	5.900	2,2%
	Ovário	5.680	2,1%
	Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
	Leucemias	4.320	1,6%

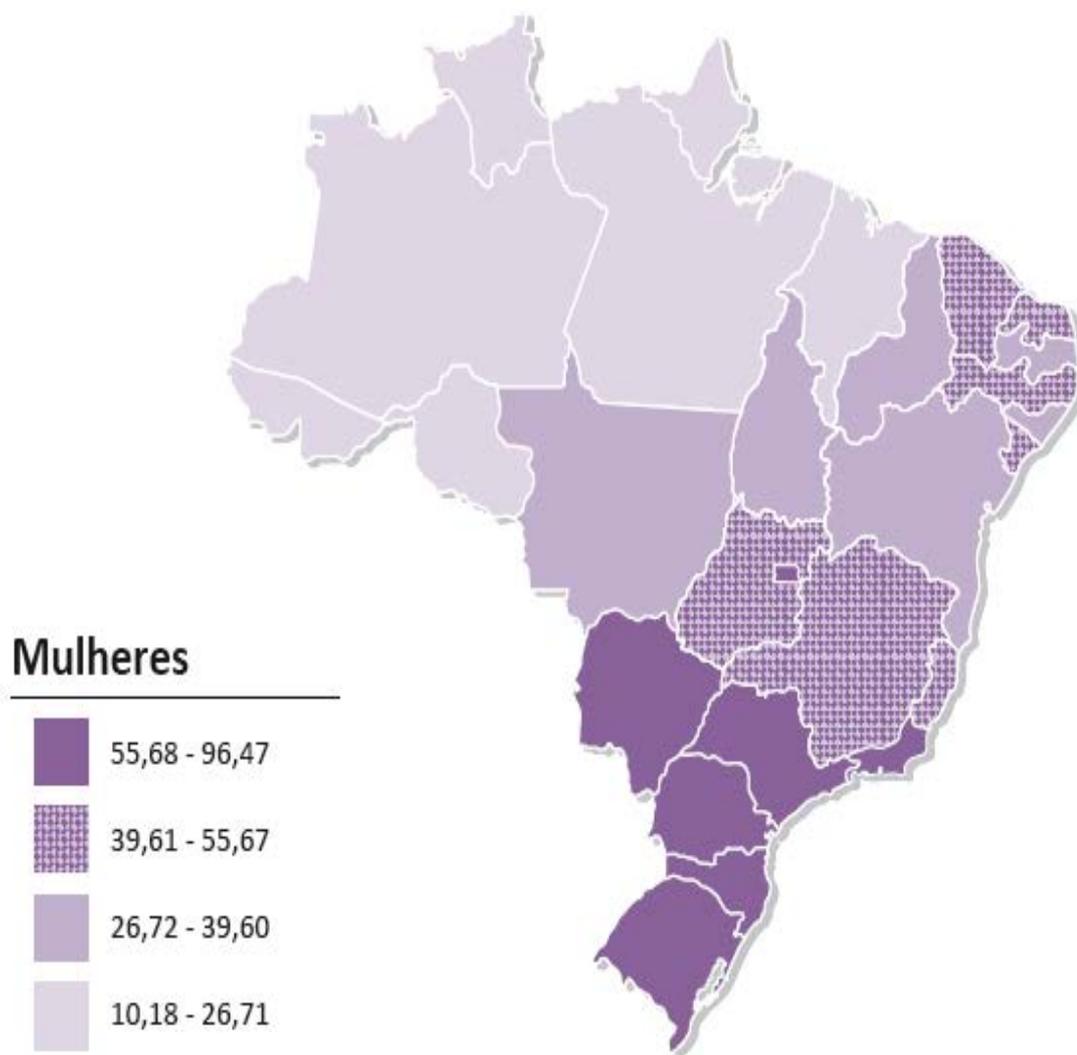
Fonte: INCA –2014  
 Figura 3 - Taxa de morte por câncer, em mulheres, dos 10 mais incidentes tumores, nos EUA entre 2007-2011



Fonte: <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/toptencancers.aspx>

Na figura 4, está a representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2014, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina) (INCA 2014).

Figura 4. Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2014, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina).



Fonte: INCA, 2014

## 2.2 Perspectivas históricas da core biopsy nas lesões de mama

Na década de 70, alguns artigos já preconizavam que os exames físico e radiológico isolados, para avaliação de lesões suspeitas das mamas, seriam de pouca acurácia e inadequados para o manejo das pacientes portadoras destas lesões. E que uma avaliação da amostra tecidual deveria ser realizada, através de exames citológicos ou histológicos, para adequada programação terapêutica. Citavam que já eram disponíveis alguns métodos que permitiam obter amostras de tecido para tais exames, como a PAAF ou a CB (RIMSTEN et al., 1975; DAVIES et al., 1977).

Em 1979, foi publicado pela New England Journal o “Consenso sobre o Tratamento do Tumor Primário da Mama”. Nesse, os autores citavam que até alguns anos antes deste consenso, a maioria dos cirurgiões faziam uma cirurgia sob anestesia geral em todas as lesões clinicamente suspeitas de mam. E, caso o exame anatomopatológico intraoperatório fosse maligno, submetiam a paciente a um procedimento cirúrgico definitivo. Porém, no final da década de 70, vários cirurgiões estavam realizando a CB ou a PAAF antes da cirurgia definitiva. Já nesta época, relatavam existir várias vantagens para este procedimento de duas etapas, pois quando os fragmentos retirados na biópsia apresentavam resultado positivo para neoplasia maligna de mama, a paciente teria a oportunidade de discutir com o cirurgião as várias modalidades terapêuticas e, caso desejasse, ouvir uma segunda opinião. Citavam também como vantagem que, no momento da cirurgia, pela não necessidade de congelação do tumor para definição diagnóstica, o tempo do procedimento seria menor, a duração da anestesia seria reduzida e, conseqüentemente, a cirurgia seria mais simples (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENS STATEMENT, 1979).

Segundo Dershaw (2000), a biópsia percutânea por CB tem substituído a biópsia excisional para o diagnóstico de lesões de mama. Esta conclusão é compartilhada por outros autores que avaliaram a factibilidade da realização da core biopsy em detrimento da biópsia excisional (DERSHAW, 2000; SMITH DN et al., 2001; SMITH WL et al., 2001; CROWE Jr et al., 2003; PIJNAPPEL et al., 2004).

Revisão sistemática da literatura realizada por Bruening et al., em 2010, comparando a realização da core biopsy com biópsia cirúrgica, concluiu que a realização de core biopsy guiada por ultrassonografia ou por estereotaxia tem a

mesma acurácia que a biópsia cirúrgica, com menor taxa de complicação. A taxa de complicação grave com a core biopsy foi menor que 1%, enquanto com a biópsia cirúrgica foi entre 2 e 10%, dependendo do estudo em questão. Mulheres com câncer de mama que foram diagnosticadas através de core biopsy estavam mais satisfeitas com o procedimento diagnóstico que mulheres que obtiveram o diagnóstico através de biópsia cirúrgica, por terem realizado somente um procedimento cirúrgico durante o seu tratamento (Odds Ratio: 13,7 [95% IC, 5,5 a 34,6]). Contudo, uma importante conclusão desta revisão sistemática da literatura, que englobou 83 estudos, é que seriam necessários mais estudos prospectivos avaliando a acurácia diagnóstica da core biopsy de lesões de mama, visto que a maioria dos estudos já existentes são retrospectivos.

Gruber et al. (2010) realizaram, através de uma análise retrospectiva de 399 lesões suspeitas de mama submetidas a CB, guiada por ultrassom e biópsia cirúrgica, um estudo comparando os custos da realização de core biopsy guiada por ultrassom de lesões de mama versus a biópsia cirúrgica, na Áustria. Concluíram que a realização da CB guiada por ultrassom de lesões suspeitas de mama geraria uma economia de 30% em relação à biópsia cirúrgica, o que significaria uma economia ao Sistema de Saúde Austríaco de 18,5 milhões de euros por ano.

Massas palpáveis podem ser submetidas à CB sem auxílio de métodos de imagem. Porém, mesmo nesse grupo de pacientes, a utilização de biópsia guiada por imagem faz com que o procedimento tenha mais acurácia e segurança. Biópsias de lesões não palpáveis de mama devem, necessariamente, utilizar o ultrassom ou a mamografia (DERSHAW et al., 2000).

Ward, Shepherd e Khalil, em 2010, publicaram estudo comparando a realização de core biopsy de lesões de mama por palpação ou guiada por ultrassom. Avaliou qual a porcentagem de pacientes que foram submetidas à CB de lesões mamárias que necessitaram, posteriormente, realizar nova CB guiada por ultrassom, por não terem obtido fragmento histológico do tumor. Do total de pacientes submetidas à CB por palpação tumoral, 24% tiveram que repetir a CB com auxílio do ultrassom. Destas, dois terços apresentaram diagnóstico de malignidade na nova biópsia guiada por ultrassom. Uma análise multivariada demonstrou que a ocorrência de erro diagnóstico da CB à palpação estava fortemente relacionada com a profundidade do tumor, sendo esta característica mais preditiva de erro diagnóstico que o tamanho da lesão ou o volume da mama.

Alguns poucos estudos abordaram qual número de fragmentos devem ser retirados durante a realização da core biopsy guiada pelo ultrassom (FISHMAN et al., 2003; BOLIVAR et al., 2005; SAUER et al., 2005; LUCENA et al., 2007).

Sauer et al., em 2005, realizaram estudo avaliando o número ideal de fragmentos que deveriam ser retirados durante CB guiada por ultrassom 3D (3-dimensionals). Em um período de 28 meses, realizaram 962 biópsias. Destas, 659 apresentaram resultado de estudo anatomopatológico da cirurgia para controle. As demais foram submetidas a controle clínico das lesões. A classificação das lesões à CB foi dividida em 4 categorias: carcinomas invasivos, incluindo os tipos especiais; carcinomas ductais *in situ* (DCIS); lesões de alto risco (hiperplasia ductal com atipias e carcinoma lobular *in situ*) e lesões mamárias benignas (fibroadenomas, alterações fibrocísticas, papilomas e outras lesões benignas). Das lesões biopsiadas, 63% eram malignas, 0,2% eram lesões de alto risco, 37% eram benignas e 0,4% foram insuficientes para diagnóstico. As biópsias foram realizadas por 3 médicos radiologistas com treinamento prévio em biópsias mamárias. Concluíram que seria necessária a retirada de 3 fragmentos na CB para atingir a sensibilidade de 98,2% de identificação das lesões malignas.

Fishman et al. (2003) realizou estudo prospectivo de pacientes consecutivas submetidas à CB guiada por ultrassom durante 7 meses, com 75 lesões biopsiadas. Destas, 18/75(24%) das lesões eram palpáveis, sendo que 10 das lesões palpáveis somente foram consideradas palpáveis após auxílio do US. As biópsias foram realizadas por residentes ou *fellows* de radiologia, sob a supervisão de um dos autores ou de um radiologista, sendo que 5 fragmentos foram retirados de várias regiões de cada lesão. Os fragmentos foram retirados da agulha e colocados em solução salina, sendo então classificados como inteiros (> 1 cm de comprimento) ou fragmentados (<1 cm de comprimento); foram classificados como boiando; parcialmente boiando ou afundados na solução salina. Avaliou-se os seguintes dados: tamanho da lesão, número de fragmentos, número de diagnósticos realizados com o 1º fragmento, número de fragmentos totais em que o diagnóstico foi realizado. Pacientes com resultado de biópsia benigna (81% das lesões) foram acompanhadas para avaliação do falso negativo. O tamanho médio das lesões foi de 1,7 cm (mediana 1,6 cm; 0,6 – 6,0 cm), sendo que as benignas apresentaram comprimento de 1,6 cm (mediana 1,5 cm, 0,6-6,0 cm) e as malignas de 1,9 cm (mediana 1,6 cm; 0,9-3,5 cm). A taxa de diagnóstico foi de 70% no 1º fragmento,

92% no segundo, 96% no terceiro e 100% no quarto. Nas lesões com diâmetro inferior a 1 cm, a taxa de diagnóstico foi de 57% no 1º fragmento, 78% no segundo, 86% no terceiro e 100% no quarto. O diagnóstico das lesões malignas ocorreu no 1º fragmento em 64% das vezes, no 2º e 3º em 93% e, em 100% no 4º fragmento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o diagnóstico das lesões menores versus maiores e malignas versus benignas. Os autores concluíram, segundo a amostra estudada, que seriam necessários 4 fragmentos a serem retirados na CB para adequada acurácia diagnóstica.

Bolivar et al. (2005) publicaram artigo que tinha como objetivo a avaliação do número necessário de fragmentos que deviam ser retirados, através de CB guiada por ultrassom, em lesões suspeitas, não palpáveis, de mama. Realizou-se 204 biópsias de lesões em 198 pacientes, entre agosto de 1997 e abril de 2001, utilizando disparador automático de core biopsy com agulha de 14 GA. Das 204 lesões, 118 (58%) apresentaram diagnóstico de malignidade. Obteve-se taxa de sensibilidade de 97% (118/122) e especificidade de 100% quando excluído o único caso que apresentou amostra inadequada. O valor preditivo positivo (VPP) para diagnóstico de malignidade foi de 100% (108/108) e o valor preditivo negativo (VPN) foi de 95% (79/83), já que 4 resultados falsos negativos ocorreram. Concluiu-se que pelo menos 3 fragmentos deveriam ser retirados de cada lesão para que se pudesse alcançar uma boa acurácia do método.

Lucena et al. (2007) realizaram estudo para avaliar o número ideal de fragmentos excisados em CB guiada por ultrassom. Foram biopsiadas 150 massas em 144 pacientes, através de 6 disparos por lesão. Os achados histopatológicos foram classificados em normais, benignos ou malignos (carcinomas invasivos ou *in situ*). Foi realizado diagnóstico de malignidade em 67,2% das lesões. As lesões eram todas maiores que 1 cm e foram estratificadas para análise estatística em maiores ou menores que 2 cm. Quanto ao tamanho das lesões, 44% eram menores que 2 cm, 52% tinham entre 2 e 5 cm e somente 4% eram maiores que 5 cm. A idade média das pacientes foi de 50 anos ( $\pm$  16 anos), sendo que 48,6% das pacientes tinham idade entre 41 e 60 anos. Todas as biópsias foram realizadas por um único operador. Todos os fragmentos foram incluídos no estudo, inclusive aqueles que falharam ao atingir a lesão. Todas as lesões foram removidas cirurgicamente e o resultado anatomopatológico da cirurgia foi considerado como padrão ouro. A sensibilidade do primeiro fragmento em realizar o diagnóstico correto

da lesão foi de 90,1%, e conjuntamente aos demais, essa sensibilidade alcançou a taxa de 94,1%. A sensibilidade do método variou conforme o tamanho da lesão, principalmente considerando-se somente a amostra do 1º fragmento retirado (88,4% em lesões menores que 2 cm e 91,4% em lesões maiores que 2 cm). Não foram realizadas avaliações de estatística analítica para verificar se esta diferença apresentou significância estatística. Os autores concluíram que a retirada de dois fragmentos foi suficiente, na amostra estudada, para elucidação diagnóstica.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar o número necessário de fragmentos de *core biopsy* guiadas por ultrassom, retirados de lesões mamárias classificadas como BI-RADS<sup>®</sup> 4 (B4) e 5 (B5), maiores ou iguais a 10 mm, mantendo-se a sensibilidade com a menor morbidade possível.

#### **3.2 Objetivos específicos**

3.2.1 Investigar o nível de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, falso positivo, falso negativo e acurácia diagnóstica da CB guiada por ultrassom, avaliando-se possível correlação com os seguintes parâmetros: profundidade da lesão ao ultrassom, idade da paciente, tamanho da lesão, tipo histológico e posição da lesão na mama.

3.2.2 Avaliar, através de estudo clínico e anatomopatológico, o menor número necessário de fragmentos retirados à *core biopsy* que conferem segurança ao procedimento.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Amostra e protocolo do estudo

Consiste em um estudo longitudinal e prospectivo de pacientes submetidas à *core biopsy* pelo Programa Viva Vida do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Foram selecionadas 59 pacientes consecutivas, com 66 lesões mamárias maiores ou iguais a 10 mm e classificadas como BI-RADS® 4 e 5 pela ultrassonografia, que foram encaminhadas por mastologistas ao Ambulatório de Biópsias e Lesões Não Palpáveis do Serviço de Mastologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora para serem submetidas à *core biopsy* guiada por ultrassom. As CB foram realizadas no período de abril de 2013 a dezembro de 2014. Antes da realização da CB, todas as pacientes foram submetidas, pelo realizador da biópsia, a US das mamas. No exame, a classificação das lesões como B4 ou B5, segundo o léxico do Breast Imaging Reporting and Data System do American College of Radiology (ACR), foi confirmada, e imagens das respectivas lesões foram arquivadas. As biópsias foram realizadas pelo mesmo operador, utilizando aparelho de US Siemens Sonoline G60S (Siemens Healthcare Ltda®, Erlangen, Noremburg, Germany) e modelo de pistola de biópsia AlphaCore® (Alpharad Com. Imp. e Exp. de Produtos Hospitalares Ltda, Santo André, SP, Brazil), com agulhas de 14G e excursão de 12 ou 22 mm. Um total de 5 fragmentos foram obtidos a partir da porção central da lesão. Todos os produtos das biópsias foram incluídos no estudo, inclusive daquelas que falharam ao penetrar na lesão. Cada biópsia foi colocada em um frasco separado com formol, tamponado a 10% e analisado histopatologicamente pelo Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da UFJF. Os laudos, realizados por residentes e revisado por um patologista experiente, foram anotados em formulário próprio, sendo que após realizada a anotação do laudo anatomopatológico (AP) de determinado fragmento, esta não poderia ser modificada, evitando-se, assim, a influência das avaliações dos fragmentos subsequentes. Os produtos contidos em cada frasco, após processados, colocados em lâmina e corados com hematoxilina-eosina, foram avaliados através de microscopia óptica e classificados como lesões malignas e benignas. Considerou-se como lesões malignas os carcinomas invasivos

ou in situ (incluindo carcinomas de tipos especiais), sarcomas, linfomas e tumor filodes *boderline* ou maligno. E como benignas as lesões não proliferativas, lesões proliferativas epiteliais e fibroepiteliais com ou sem atipias, lesões mioepiteliais, tumores mesenquimais benignos, tumor filodes benigno e tecido mamário normal (aquele sem evidências de processos patológicos).

O frasco contendo o produto do primeiro disparo recebeu a identificação F1, o frasco com o produto do segundo disparo recebeu identificação F2, o frasco com o produto do terceiro disparo recebeu identificação F3, o frasco com o produto do quarto disparo recebeu identificação F4 e o frasco com o produto do quinto disparo recebeu identificação F5.

Os grupos foram analisados combinando os resultados histológicos de vários frascos de CB consecutivas, como demonstrado abaixo:

$$G1= F1$$

$$G2= F1 + F2$$

$$G3= F1 + F2 + F3$$

$$G4= F1 + F2 + F3 + F4$$

$$G5= F1 + F2 + F3 + F4 + F5$$

Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, falsos positivos e falsos negativos e a acurácia foram calculados para cada grupo de CB (G1 a G5). Os resultados foram analisados como um todo e, em seguida, comparados pela faixa etária (18-30, 31-40, 41-50, 51-60, > 61 anos), tamanho da lesão, profundidade da lesão pela ultrassonografia (menores que 5 mm, 5-15 mm e maiores que 15 mm), resultado histopatológico (lesão benigna e lesão maligna) e localização do tumor na mama (quadrante supero lateral, quadrante supero medial, quadrante ínfero medial, quadrante ínfero lateral e região retroareolar).

Os resultados histopatológicos da CB foram comparados com os resultados do exame histológico da exérese cirúrgica ou com a estabilidade no acompanhamento clínico e ultrassonográfico das lesões (*follow up*). Todas as lesões malignas foram removidas cirurgicamente. Dentre as lesões benignas, a decisão de realizar a cirurgia foi tomada pelas pacientes em conjunto com seus respectivos mastologistas. Considerou-se concordante com o *follow up* aquelas lesões com diagnóstico de benignidade que permaneceram com aspecto e tamanho estáveis após pelo menos 1 ano de acompanhamento.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram: pacientes com coagulopatias ou em uso de medicação anticoagulante; formação de hematoma peri tumoral durante o ato da biópsia que impedisse a visualização do tumor; gestantes; pacientes já submetidas à *core biopsy* do mesmo tumor com intervalo inferior a 2 meses e pacientes em que a lesão biopsiada não foi submetida à exérese cirúrgica ou que não tenha sido submetida a acompanhamento por imagem por pelo menos 1 ano.

Todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido para a realização do procedimento *core biopsy* (anexo B). Este último seguiu o modelo preconizado pela Sociedade Brasileira de Mastologia para a realização de CB.

O referido estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o parecer número 286.765/2013.

#### **4.2 Análise estatística**

Foi avaliada a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, falso positivo (FP), falso negativo (FN) e acurácia de cada grupo de fragmentos (G1, G2, G3, G4 e G5). Para tanto, os resultados da análise dos grupos de fragmentos provenientes da *core biopsy* de cada lesão foram comparados com o resultado do exame anatomopatológico da peça cirúrgica da respectiva lesão ou com o resultado do controle ultrassonográfico da lesão, caso esta não tenha sido excisada. A estabilidade da lesão por pelo menos 1 ano no controle ultrassonográfico corroboraria o diagnóstico de benignidade. Caso alguma lesão apresentasse alteração de tamanho ou característica ao US de acompanhamento em relação ao US realizado no dia da CB, esta deveria ser excisada.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão apresentados no artigo intitulado “Ultrasound guided core biopsy of suspicious breast lesions: How many specimens are necessary?”

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluindo, nossos resultados sugerem que:

1 Em lesões mamárias suspeitas (BI-RADS<sup>®</sup> 4 e 5), maiores que 1 cm, um único fragmento retirado através de CB guiado por US é suficiente para o diagnóstico de benignidade e malignidade.

2 Quando a quimioterapia neoadjuvante é aventada, a retirada de 2 fragmentos da lesão pode minimizar o subdiagnóstico de invasividade em lesões diagnosticadas como CDIS na CB.

3 Um único fragmento retirado da CB é capaz de proporcionar uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 100%, com falso positivo e falso negativo de 0%.

## REFERÊNCIAS

- AGUILLAR, V. L. N., BAUAB, S. P. Ultrassonografia das Mamas. In: FRASSON, A. et al. **Doenças da Mama: Guia Prático Baseado em Evidências**. São Paulo: Editora Atheneu, 2011. p. 17–31. ISBN 978-85-388-0187-0.
- ANDERSON, K. et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA 2 mutation. **Ann Intern Med**, v. 144, n. 6, p. 397-406, 2006.
- BRANCATO, B. et al. Accuracy of needle biopsy of breast lesions visible on ultrasound: Audit of fine needle versus core needle biopsy in 3233 consecutive samplings with ascertained outcomes. **The Breast**, v. 21, p. 449-454, 2012.
- BOCCARDO, F. et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 22, p. 5138-47, 2005.
- BOLIVAR, A. V. et al. Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy of Non-Palpable Breast Lesions: a Prospective Analysis in 204 Cases. **Acta radiologica**, n. 7, p. 690-695, 2005.
- BRENNER, R. J. et al. Percutaneous Core Biopsy of the Breast: Effect of Operator Experience and Number of Samples on Diagnostic Accuracy. **American Journal of Radiology**, n. 166, p. 341-346, 1996.
- BRUENING, W. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Core-Needle and Open Surgical Biopsy to Diagnose Breast Lesions. **Ann Intern Med**, v. 152, n.4, p. 238-246, 2009.
- CHEN, S.; PARMIGIANI, G. Meta-analysis of BRCA 1 and BRCA 2 penetrance. **J Clin Oncol**, v. 25, n. 11, p. 1329-33, 2007.
- COME, S. E. et al. Endocrine and Targeted Manipulation of Breast Cancer: Summary Statement for the Sixth Cambridge Conference. **Cancer Supplement**, v. 112, n.3, p. 673-678, 2008.
- COLEMAN, M. P. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). **Lancet Oncol**, Aug; v. 9, n. 8, p. 730-56, 2008.
- CROWE Jr, J. P. et al. Does ultrasound core breast biopsy predict histologic finding on excisional biopsy? **Am J Surg**, v. 186, p. 397-399, 2003.
- CUZICK, J. et al. Long-Term Results of Tamoxifen Prophylaxis for Breast Cancer – 96-Month follow-up of the Randomized IBIS-I Trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 4, p. 272-282, 2007.

DAIDONE, M. G. et al. Comparing core needle to surgical biopsies in breast cancer for cell kinetic and ploidy studies. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 19, p. 33-37, 1991.

DERSHAW, D. D. Imaging Guided Biopsy: An Alternative to Surgical Biopsy. **Breast J.**, Oct; v. 6, n. 5, p. 294-298, 2000.

DAVIES, C. J. et al. Preoperative diagnosis in carcinoma of the breast. **British Journal of Surgery**, v. 64, p. 326-328, 1977.

EHEMAN, C. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. **Cancer**, v. 118, p. 9, p. 2338-2366, 2012.

FISHER, B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, p. 16, p.1233-1241, 2002.

FISHER, B.; CONSTANTINO, J. P.; WICKERHAM, D. L. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 18, p. 1371-1378, 1998.

FISHMAN, J. E. et al. US-guided Core-Needle Biopsy of the Breast: How Many Specimens Are Necessary? **Radiology**, v. 226, n. 3, p. 779-782, 2003.

GRUBER, R.; WALTER, E.; HELBICH, T. H. Cost comparison between ultrasound-guided 14-g large core breast biopsy and open surgical biopsy: An analysis for Austria. **European Journal of Radiology**, v. 74, p. 519-524, 2010.

HENDRICK, R. E. et al. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. **J Natl Cancer Inst Monogr**, v. 22, p. 87-92, 1997.

HOWARD, R. A. et al. Physical activity and breast cancer risk among pre and postmenopausal women in the U.S. Radiologic Technologist cohort. **Cancer Causes Control**, v. 20, n. 3, p. 323-333, 2009.

HOWELL, A. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. **Lancet**, Jan 1-7; v. 365, n. 9453, p. 60-2, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil. **INCA**, Rio de Janeiro, p 33-35, 2011. ISBN 978-85-7318-196-8.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. **INCA**, Rio de Janeiro, p. 26-28; 34-35; 55; 97, 2014. ISBN 978-85-7318-236-1.

JAKESZ, R. et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. **Lancet**, v. 366, n. 9484, p. 455-62, 2005.

JATOI, I. Screening clinical breast examination. **Surg Clin North Am**, v. 83, n. 4, p. 789-801, 2003.

KERLIKOWSKE, K. et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. **JAMA**, v. 273, p. 2, p. 149-54, 1995.

KEY, J. et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. **Cancer Causes Control**, v. 17, n. 6, p. 759-770, 2006.

LEVY-LAHAD, E.; FRIEDMAN, E. Cancer risks among BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. **Br J cancer**, v. 96, p. 1, p. 11-5, 2007.

LUCENA, C. E. M. et al. Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy of Breast Masses: How Many Cores Are Necessary to Diagnose Cancer? **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 35, n. 7, p. 363-366, 2007.

MELO, A. L. K. O. et al. Estudo Prospectivo de 100 casos de "core" biópsia dirigida por ultra-som e revisão da literatura. **Radiol Bras**, v. 36, n. 6, p. 339-344, 2003.

MORROW, M.; JORDAN, V. C. The Current Status of Breast Cancer Chemoprevention: A Star is Born. **Journal Surgical Oncology**, v. 95, p. 4-5, 2007.

NAROD, S. A.; FOULKES, W. D. BRCA1 and BRCA 2: 1994 and beyond. **Nat Rev Cancer**, v. 4, n. 9, p. 665-76, 2004.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer Health Disparities. 2015. **Disponível em:** <<http://www.cancer.gov/about-nci/organization/crchd/cancer-health-disparities-fact-sheet>> Acesso em: 9 abr. 2015.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS STATEMENT. The Treatment of Primary Breast Cancer: Management of Local Disease. **N England Journal of Medicine**, Special Report, p. 301-340, 1979.

PIJNAPPEL, R. M. et al. Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions. **British Journal of Cancer**, v. 90, p. 595-600, 2004.

RIMSTEN, A. et al. The diagnostic accuracy of palpation and fine-needle biopsy and an evaluation of their combined use in the diagnosis of breast lesions. **Gynecol Surg**, v. 182, p. D1-8, 1975.

ROBSON, M.; OFFIT, K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. **New England Medicine**, v. 357, n. 2, p. 154-62, 2007.

SANTEN, R. J. et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. **Endocrine-Related Cancer**, v. 14, p. 169-187, 2007.

SAUER, G. et al. Ultrasound-guided large core needle biopsies of breast lesions: analysis of 962 cases to determine the number of samples for reliable tumour classification. **British Journal of Cancer**, v. 92, p. 231-235, 2005.

SEMIGLAZOV, V. F. et al. Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/ St. Petersburg/WHO). **Vopr Onkol**, v. 45, n. 3, p. 265-71, 1999.

SMITH, D. N. et al. The utility of ultrasonographically guided large-core needle biopsy: results from 500 consecutive breast biopsies. **J Ultrasound Med**, v. 20, p. 43-49, 2001.

SMITH, W. L. et al. Three-dimensional ultrasound-guided core needle breast biopsy. **Ultrasound Med Biol**, v. 27, p. 1025-1034, 2001.

STRAVOS, T. **Ultra-sonografia da Mama**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. ISBN 8527710927

TAN-CHIU, E. et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 95, n. 4, p. 302-7, 19 fev. 2003.

THE ARIMIDEX, TAMOXIFEN, ALONE OR IN COMBINATION (ATAC) TRIALISTS' GROUP et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. **Lancet Oncol**, v. 9, n. 1, p. 45-53, January, 2008.

THOMAS, D.B. et al. Randomized trial of breast self-examination in Shang-hai: final results. **J Natl Cancer Inst**, v. 94, n. 19, p. 1445-57, 2002.

THULL, D. L.; VOGEL, V. G. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. **Oncologist**, v. 9, n.1, p.13-24, 2004.

U.S. CANCER STATISTICS WORKING GROUP. United States Cancer Statistics: 1999-2008 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Departmente of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute, 2012. **Disponível em:** <<http://nccd.cdc.gov/USCS/>>. Acesso em: 11 abr. 2015.

U.S. CANCER STATISTICS WORKING GROUP. United States Cancer Statistics: 2002-2011 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta:U.S. Departmente of Health and Human Services, Centers for Disease Control and

Prevention and National Cancer Institute, 2015. **Disponível em:** <<http://www.cdc.gov/cancer/breast/statistics/trends.htm>>. Acesso em: 11 abr. 2015.

VERKOOIJEN, H. M. et al. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. **British Journal of Cancer**, v. 82, n. 5, p. 1017-1021, 2000.

VERONESI, U. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, n. 16, p. 1227-1232, 2002.

WALLIS, M. et al. Guidelines from the European Society of breast imaging for diagnosis interventional breast procedures. **European Radiology**, v 17, p. 581-588, 2007.

WARD, S. T.; SHEPHERD, J. A.; KHALIL, H. Freehand versus ultrasound-guided core biopsies of the breast: reducing the burden of repeat biopsies in patients presenting to the breast clinic. **The Breast**, v.19, p. 105-108, 2010.

WEI, X. et al. Experience in large-core needle biopsy in the diagnosis of 1431 breast lesions. **Med Oncol**, n. 28, p. 429-433, 2011.

WIRATKAPUN, C. et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography-guided core needle biopsy for breast lesions. **Singapore Medical Journal**, v. 53, n. 1, p. 40-45, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Statistics 2012**. WHO Press, Genebra, p. 80-81, 2012. ISBN 978-92-4-156444-1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. Cancer prevention. 2015. **Disponível em:** < <http://www.who.int/cancer/prevention/en/> > Acesso em: 9 abr. 2015.

## **ANEXOS**

**ANEXO A**

**Carta de aprovação do Comitê de Ética  
em Pesquisa – CEP UFJF**

**Parecer nº 286.762/2013**

**CAAE: 13022813.0.0000.5133**

**Situação: Aprovado**

**Juiz de Fora, 22 de abril de 2013**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA-MG



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** "Core Biopsy" de lesões suspeitas de câncer de mama, guiada por ultrassom: quantos fragmentos são necessários?

**Pesquisador:** BRUNO EDUARDO PEREIRA LAPORTE

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 13022813.0.0000.5133

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora-MG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 286.762

**Data da Relatoria:** 22/04/2013

**Apresentação do Projeto:**

"Core Biopsy" de lesões suspeitas de câncer de mama, guiada por ultrassom: quantos fragmentos são necessários?, consiste em um estudo longitudinal, prospectivo, de pacientes submetidas a core biopsy no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, em que serão selecionadas 100 pacientes com lesões mamárias maiores que 10 mm, BI-RADS 4 ou 5 pela ultrassonografia para serem submetidas à core biopsy guiada por ultrassom.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo geral é avaliar o número ideal de fragmentos de core biopsy guiadas por ultrassom, retirados em lesões mamárias BI-RADS 4 e 5, maiores que 10 mm.

Objetivo específico é relacionar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da core biopsy guiada por ultrassom, com a profundidade da lesão ao ultrassom, idade da paciente, tamanho da lesão, tipo histológico, e localização do tumor na mama.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Apresenta risco maior que o mínimo, descrito no termo de consentimento para realização da biópsia, como:

- Hematoma, isto é acúmulo de sangue no local onde se retirou o tecido devendo eventualmente ser feita uma drenagem cirúrgica. Alguns fatores podem levar ao sangramento como: distúrbios da coagulação do sangue uso de aspirina (ácido acetilsalicílico) e anticoagulantes

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética  
**Bairro:** Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA-MG



Continuação do Parecer: 286.762

- como marevan e heparina. Em caso de uso de qualquer medicação, favor comunicar à equipe médica.
- Infecção local que, às vezes, requer drenagem de coleções purulentas e uso de antibióticos.
  - Formação de pneumotórax (presença de ar no pulmão) por introdução da agulha na cavidade torácica.
  - Reação vagal cujos sintomas são: queda de pressão, palidez e tonteira.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo proposto é pertinente e de valor científico, com metodologia adequada aos objetivos buscados e descrita de maneira a ser reaplicável. Estão garantidos aos sujeitos o direito à informação e privacidade. Critérios de inclusão e exclusão claramente descritos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos apresentados de forma adequada

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

JUIZ DE FORA, 28 de Maio de 2013

---

**Assinador por:**  
**Gisele Aparecida Fófano**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n- Comitê de Ética  
**Bairro:** Bairro Santa Catarina **CEP:** 36.036-110  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)4009-5205 **Fax:** (32)4009-5160 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br

**ANEXO B**

**TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**



## **TCLE**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
CONFORME CAPÍTULO IV DA RESOLUÇÃO Nº. 196 DE 10 DE OUTUBRO  
1996 DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF  
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

Pesquisador Responsável: Bruno Eduardo Pereira Laporte  
Endereço: Av. Barão do Rio Branco, 1735, Centro  
CEP: 36013-020 – Juiz de Fora – MG  
Fone: (32) 2101-7272  
E-mail: laportebruno@hotmail.com

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa ““Core Biopsy” de lesões suspeitas de câncer de mama, guiada por ultrassom: quantos fragmentos são necessários?”. Neste estudo pretendemos definir o número mínimo de fragmentos no qual permite o diagnóstico definitivo com segurança.

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é o fato de não haver um consenso sobre o número de fragmentos necessários para um correto procedimento. Para este estudo faremos a retirada de cinco fragmentos através da “Core Biopsy”. Os riscos que a pesquisa apresenta serão listados abaixo, e também são relatados no Termo de Consentimento para a “Core Biopsy”:

- Hematoma, isto é acúmulo de sangue no local onde se retirou o tecido devendo eventualmente ser feita uma drenagem cirúrgica. Alguns fatores podem levar ao sangramento como: distúrbios da coagulação do sangue uso de aspirina (ácido acetilsalicílico) e anticoagulantes como marevan e heparina. Em caso de uso de qualquer medicação, favor comunicar à equipe médica.

- Infecção local que, às vezes, requer drenagem de coleções purulentas e uso de antibióticos.

- Formação de pneumotórax (presença de ar no pulmão) por introdução da agulha na cavidade torácica.
- Reação vagal cujos sintomas são: queda de pressão, palidez e tonteira.

Caso ocorra alguma das complicações relacionadas acima, a equipe médica do Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) prestará a assistência inicial, e se necessário, o (a) internará no setor de Ginecologia do HU-UFJF para o devido atendimento. Posteriormente, fará o acompanhamento do caso através do Ambulatório de Mastologia do HU-UFJF.

Como procedimento é uma indicação médica aos pacientes que possuem alterações suspeitas de câncer de mama, definindo assim, se será necessária a cirurgia, e em caso afirmativo, auxiliando na escolha do adequado procedimento; e você pode optar por fazer ou não. Então não cabe haver ressarcimento financeiro caso ocorra alguma complicação, sendo prestados somente os devidos cuidados médicos. Ressalta-se que nunca ocorreu nenhuma complicação nos procedimentos do Serviço de “Core Biopsy” guiada por ultrassom do HU-UFJF.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro LOCAL DO ESTUDO e a outra será fornecida a você.

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Core Biopsy” de lesões suspeitas de câncer de mama, guiada por ultrassom: quantos fragmentos são necessários?”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o CEP HU – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF

Hospital universitário Unidade Santa Catarina

Prédio da Administração Sala 27

CEP 36036-110

E-mail: [cep.hu@ufjf.edu.br](mailto:cep.hu@ufjf.edu.br)

## TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO PARA BIÓPSIA DE FRAGMENTOS (CORE BIOPSY)

### 1. Identificação da (o) paciente

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Tel.: ( \_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_ Registro hospitalar \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

Órgão Exp.: \_\_\_\_\_ CIC: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Representante legal.: \_\_\_\_\_

2. Declaro que O Dr.: Bruno Eduardo Pereira Laporte CRM.: 48130 indicou a realização da biopsia de fragmentos (core biopsia) no Hospital Universitário – Centro de Atenção à Saúde.

#### a) Descrição técnica do procedimento:

- Limpeza da pele da mama com anti-séptico
- Anestesia local com xilocaína (anestésico local)
- Pequeno corte na pele com bisturi
- Introdução da agulha e retirada de uma pequena quantidade de tecido para estudo microscópico
- Esse procedimento será repetido cinco vezes.
- Colocação do material coletado em frasco com formol para estudo histológico.
- Curativo compressivo.

b) Descrição dos insucessos: entendo que podem ocorrer complicações inerentes ao procedimento levando até mesmo à necessidade de repetir o procedimento ou mesmo à realização de uma biopsia a céu aberto, em caso de material insuficiente para definir um diagnóstico.

#### c) Descrição de complicações do ato operatório:

- Hematoma, isto é acúmulo de sangue no local onde se retirou o tecido devendo eventualmente ser feita uma drenagem cirúrgica. Alguns fatores podem levar ao sangramento como: distúrbios da coagulação do sangue uso de aspirina (ácido acetilsalicílico) e anticoagulantes como marevan e heparina. Em caso de uso de qualquer medicação, favor comunicar à equipe médica.
- Infecção local que, às vezes, requer drenagem de coleções purulentas e uso de antibióticos.
- Formação de pneumotórax (presença de ar no pulmão) por introdução da agulha na cavidade torácica.
- Reação vagal cujos sintomas são: queda de pressão, palidez e tonteira.

3. Destino do material obtido: entendi que todo o material obtido será enviado por mim ao laboratório para estudo anatomopatológico.

4. Por este CONSENTIMENTO, confirmo que estou satisfeita (o) com as informações recebidas e que compreendo todos os riscos e benefícios decorrentes deste procedimento e por tais condições AUTORIZO a realização da biopsia de fragmentos (*core biopsia*).

5. Declaro também que entendi e compreendo que a qualquer momento e sem necessidade de nenhuma explicação da minha parte, posso, antes do procedimento, revogar esse assentimento que agora presto.

Cidade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do médico(a) legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) paciente ou representante legal

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Testemunha

**ANEXO C**

**FORMULÁRIOS PARA COLETA DE DADOS**

**“Core Biopsy” de lesões suspeitas de câncer de mama, guiada por ultrassom:  
qu岸os fragmentos são necessários?**

**Relatório durante realização da Core Biopsy**

Data:

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

I) Código:

II) Idade: \_\_\_\_\_

III) Profissional: ( 1 ) Preceptor ( 2 ) Residente

IV) Mama: ( 1 ) Direita ( 2 ) Esquerda

V) Palpável: ( 1 ) SIM ( 2 ) NÃO

VI) Localização lesão:

( 1 ) QSL ( 2 ) QSM ( 3 ) QIL ( 4 ) QIM ( 5 ) JQS  
( 6 ) JQI ( 7 ) JQL ( 8 ) JQM ( 9 ) RA

Aspecto à MMG - Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

VII) Tipo de alteração: ( 1 ) Nódulo ( 2 ) Assimetria ( 3 ) Microcalcificações ( 4 ) B-1 ou 2 / Sem MMG

VIII) Forma ( 1 ) Circular ( 2 ) Ovoide ( 3 ) Lobulada ( 4 ) Irregular

IX) Margens: ( 1 ) Circunscritas ( 2 ) Não Circunscritas

X) Densidade ( 1 ) Hipodenso ( 2 ) Isodenso ( 3 ) Hiperdenso

XI) Tamanho (maior diâmetro): \_\_\_\_ mm

Aspecto ao USG (Imprimir Imagem):

XII) Forma ( 1 ) Circular ( 2 ) Ovoide ( 3 ) Irregular

XIII) Margens ( 1 ) Circunscritas ( 2 ) Microlobuladas ( 3 ) Indistintas  
( 4 ) Anguladas ( 5 ) Espiculadas

XIV) Limites ( 1 ) Interface Abrupta ( 2 ) Halo Hipoecogenico

XV) Posição ( 1 ) Horizontal ( 2 ) Vertical

XVI) Doppler ( 1 ) Não Vascularizado ( 2 ) Vascularizado

XVII) Fenômeno Acústico ( 1 ) Ausência ( 2 ) Sombra Acústica ( 3 ) Reforço Acústico

XVIII) Padrão Ecográfico ( 1 ) Homogêneo ( 2 ) Heterogêneo  
Descreva:

XIX) BI-RADS®: ( 4 ) ( 5 )

Tamanho ao USG (Imprimir Imagem):

XX) Altura: \_\_\_\_ mm

XXII) Distância da Pele: \_\_\_\_ mm

XXI) Largura: \_\_\_\_ mm

XXIII) Distância da Fásia: \_\_\_\_ mm

XXIV) Profundidade: ( 1 ) Terço Superficial ( 2 ) Terço Médio ( 3 ) Terço Profundo

**“Core Biopsy” de lesões suspeitas de câncer de mama, guiada por ultrassom:  
quantos fragmentos são necessários?**

**Relatório Anatomopatológico da Core Biopsy**

**Data:** \_\_\_\_\_

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Prontuário:** \_\_\_\_\_

**Telefone:** \_\_\_\_\_

**Idade:** \_\_\_\_\_

**Fragmento 1**

**XXV) Laudo:** ( 1 ) Maligno ( 2 ) Benigno

Descreve Laudo AP:

**XXVI) Grau Nuclear:** ( 1 ) G1 ( 2 ) G2 ( 3 ) G3

**Fragmento 2**

**XXVII) Laudo:** ( 1 ) Maligno ( 2 ) Benigno

Descreve Laudo AP:

**XXVIII) Grau Nuclear:** ( 1 ) G1 ( 2 ) G2 ( 3 ) G3

**Fragmento 3**

**XXIX) Laudo:** ( 1 ) Maligno ( 2 ) Benigno

Descreve Laudo AP:

**XXX) Grau Nuclear:** ( 1 ) G1 ( 2 ) G2 ( 3 ) G3

**Fragmento 4**

**XXXI) Laudo:** ( 1 ) Maligno ( 2 ) Benigno

Descreve Laudo AP:

**XXXII) Grau Nuclear:** ( 1 ) G1 ( 2 ) G2 ( 3 ) G3

**Fragmento 5**

**XXXIII) Laudo:** ( 1 ) Maligno ( 2 ) Benigno

Descreve Laudo AP:

**XXXIV) Grau Nuclear:** ( 1 ) G1 ( 2 ) G2 ( 3 ) G3

**Core-Biopsy Final**

**XXXV) Laudo:** ( 1 ) Maligno ( 2 ) Benigno

Descreve Laudo:

**XXXVI) Grau Nuclear:** ( 1 ) G1 ( 2 ) G2 ( 3 ) G3

**“Core Biopsy” de lesões suspeitas de câncer de mama, guiada por ultrassom:  
quantos fragmentos são necessários?**

**Relatório Anatomopatológico da Cirurgia**

**Data:**

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Prontuário:** \_\_\_\_\_

**Telefone:** \_\_\_\_\_

**Idade:** \_\_\_\_\_

**Cirurgia**

**XXXVII) Realizou:** ( 1 ) Sim ( 2 ) Não

**XXXVIII) Laudo:** ( 1 ) Maligno ( 2 ) Benigno ( 3 ) Tecido Mamário Normal

Descreve Laudo AP:

**IXL) Grau Nuclear:** ( 1 ) G1 ( 2 ) G2 ( 3 ) G3

**Tamanho**

**XL) Altura:** \_\_\_\_\_ mm

**XLI) Largura:** \_\_\_\_\_ mm

**“Core Biopsy” de lesões suspeitas de câncer de mama, guiada por ultrassom:  
quantos fragmentos são necessários?**

**Relatório Acompanhamento**

**Data:**

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Prontuário:** \_\_\_\_\_

**Telefone:** \_\_\_\_\_

**Idade:** \_\_\_\_\_

**1º USG – Data:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**1) Localização lesão:**

( 1 ) QSL            ( 2 ) QSM            ( 3 ) QIL            ( 4 ) QIM            ( 5 ) JQS  
( 6 ) JQI            ( 7 ) JQL            ( 8 ) JQM            ( 9 ) RA

**2) Altura:**            \_\_\_\_\_ mm

**3) Largura:**            \_\_\_\_\_ mm

**Último USG – Data:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**4) Localização lesão:**

( 1 ) QSL            ( 2 ) QSM            ( 3 ) QIL            ( 4 ) QIM            ( 5 ) JQS  
( 6 ) JQI            ( 7 ) JQL            ( 8 ) JQM            ( 9 ) RA

**5) Altura:**            \_\_\_\_\_ mm

**6) Largura:**            \_\_\_\_\_ mm

**7) Tempo de Follow up:** \_\_\_\_\_ meses

**8) Necessitou internação**            ( 1 ) Sim            ( 2 ) Não

**9) Alterou diagnóstico inicial**            ( 1 ) Sim            ( 2 ) Não

**ANEXO D**

**CONFIRMAÇÃO DE SUBMISSÃO DE ARTIGO**



<b>Manuscript #</b>	CAN-15-1377
<b>Current Revision #</b>	0
<b>Submission Date</b>	2015-05-20 13:51:03
<b>Current Stage</b>	Initial QC
<b>Title</b>	Ultrasound-guided core biopsy of suspicious breast lesions: how many specimens are necessary?
<b>Running Title</b>	Ultrasound-guided core biopsy of suspicious breast lesions
<b>Manuscript Type</b>	Research Article
<b>Category</b>	Clinical Studies
<b>Corresponding Author</b>	Mr. Bruno E. Laporte (Universidade Federal de Juiz de Fora)
<b>Contributing Authors</b>	Mr. João Matheus D. Rangel , Ms. Estela G. Laporte , Mr. Adriano D. Nascimento , Dr. Angela M. Golnner , Dr. Fernando M. Aarestrup
<b>Abstract</b>	<p>Core biopsy (CB) is widely attested to provide high accuracy for the detection of breast cancer in breast lesions. However, the number of specimens that are required to achieve this in BI-RADS 4 and 5 lesions is yet to be determined. The aim of this study is evaluate the number of specimens required to diagnose malignancy when using ultrasound (US)-guided CB for BI-RADS 4 (B4) and 5 (B5) suspected breast cancer lesions. We selected 59 consecutive patients who were referred to the Mastology Service of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora for US-guided CB. These patients had 66 breast lesions that measured 1 cm or larger and were classified as B4 or B5. The CB specimens' anatomopathological findings were compared to those obtained from surgically resected and paraffinised specimens or the lesion's stability during follow-up consultations. The average patient age was 52.6 (<math>\pm</math> 13.9) years. Malignancy was diagnosed in 59.4% of the CB specimens. The average duration of follow-up for the 8 patients who did not undergo surgical resection was 19.13 months. There was 100% agreement between the anatomopathological findings from the first fragment and the anatomopathological findings from the surgical biopsy or the follow-up of the benign lesions. A biopsy of 1 fragment was sufficient for the correct diagnosis of malignant and or benign status in US-guided CBs of lesions that were classified as B4 or B5 and measured 1 cm or larger.</p>
<b>Précis</b>	By suggesting that only a fragment in ultrasound-guided core biopsy of breast suspicious lesions is sufficient for the diagnosis of malignancy this study contributes to reduced costs and morbidity.
<b>User-Defined Keywords</b>	Core needle biopsy, ultrasonography, number of specimens
<b>Keywords</b>	Breast cancer, CLO2 DIAGNOSTIC IMAGING
<b>AACR Member</b>	No
<b>Dual Publication</b>	<p>Do you confirm that neither this paper nor any similar paper, in whole or in part, other than abstract or preliminary communication, has been or will be submitted to or published elsewhere?</p> <p>:</p> <p>Yes</p> <p>If no, please explain why below.:</p>
<b>Information Authorization</b>	<p>Do you declare that authorization has been given to use any information conveyed by either personal communication or release of unpublished experimental data?</p> <p>:</p> <p>Yes</p> <p>If no, please explain below.:</p>
<b>Disclosure of Chemical Structures</b>	BL
<b>Cell Line Authentication</b>	BL
<b>Funding Sources</b>	None of the Above

**More Manuscript Info and Tools**[Send Manuscript Correspondence](#)[Check Status](#)**Manuscript Items**

1. Author Cover Letter [PDF \(40KB\)](#) [Source File \(DOCX\) 13KB](#)
2. Merged File containing manuscript text and 1 Figure file. [PDF \(209KB\)](#)
  - a. Article File [PDF \(139KB\)](#) [Source File \(DOCX\) 28KB](#)
  - b. Figure 1 [PDF \(74KB\)](#) [Source File \(TIF\) 134KB](#)  
Figure

[Manuscript Home](#) | [Author Instructions](#) | [Reviewer Instructions](#) | [Help](#) | [Logout](#) | [Journal Home](#)[Terms of Service](#) Licensed under Patent #US 7,620,555B1