

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE CÂNCER DE
MAMA DIAGNOSTICADO APÓS EXCIÇÃO
CIRÚRGICA DE LESÕES EPITELIAIS ATÍPICAS E
SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO**

ANDRÉ BOUZAS DE ANDRADE

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto

São Paulo

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Andrade, André Bouzas de

Avaliação da prevalência de câncer de mama diagnosticado após excisão cirúrgica de lesões epiteliais atípicas e sua associação com fatores de risco /
André Bouzas de Andrade – São Paulo, 2014.

46p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Glauco Baiocchi Neto

Descritores: 1. NEOPLASIAS DA MAMA/diagnóstico. 2. BIÓPSIA COM AGULHA DE GRANDE CALIBRE. 3. BIÓPSIA GUIADA POR IMAGEM. 4. ESTUDOS RETROSPECTIVOS. 5. HIPERPLASIA. 6. LESÕES PRÉ-CANCEROSAS

DEDICATÓRIA

Dedico a Priscila, minha esposa e companheira,
que compreende os momentos de ausência,
está sempre ao meu lado nas dificuldades,
e me dá forças a cada dia
para continuar seguindo em frente

AGRADECIMENTOS

Agradeço

Aos meus pais, que me deram a ferramenta mais importante na vida: os valores da moral, humildade, honestidade, respeito e amor, os quais carregarei sempre comigo

Ao meu orientador Dr. Glauco Baiocchi, que me guiou com sabedoria e paciência, encontrando sempre soluções e melhorias para a conclusão desse trabalho

Ao Dr. Wesley Andrade, que mesmo não oficialmente, foi meu co-orientador e teve contribuição fundamental para o resultado desta dissertação

Ao departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center pelo incentivo e ensinamentos que acumulei durante o convívio com todos

Ao departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center pela importante ajuda que me foi dada no acesso a dados fundamentais para esta dissertação

Ao departamento de Patologia do A.C.Camargo Cancer Center pelo apoio e incentivo durante o processo de desenvolvimento desse trabalho

Aos meus colegas de equipe que me ajudaram a conciliar trabalho e pós-graduação ao longo desses dois anos, que sempre me estimularam e que continuam contribuindo para o meu crescimento profissional

A toda a equipe da pós-graduação que desempenha um ótimo trabalho no auxílio a nós pós-graduandos

RESUMO

Andrade AB. **Avaliação da prevalência de câncer de mama diagnosticado após excisão cirúrgica de lesões epiteliais atípicas e sua associação com fatores de risco.** São Paulo; 2014. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A presença de lesões atípicas da mama aumentam em média 4 a 5 vezes o risco de desenvolver câncer de mama. As lesões atípicas estão sendo cada vez mais diagnosticadas através de biópsias realizadas por agulha grossa ou mamotomia devido às campanhas de rastreamento. Após o diagnóstico da lesão atípica, a maioria das pacientes são submetidas à excisão cirúrgica devido à associação de câncer subestimado na biópsia por agulha grossa/mamotomia. A prevalência de câncer nas excisões cirúrgicas variam muito entre os estudos, e a depender do tipo de lesão atípica, essas cirurgias até poderiam ser evitadas caso fosse possível selecionar quais pacientes realmente se beneficiariam deste procedimento cirúrgico. **Objetivos:** Calcular a prevalência do câncer de mama diagnosticado após ressecção cirúrgica das lesões epiteliais atípicas da mama identificadas por biópsia de agulha grossa (core biopsy ou mamotomia) e associar as variáveis demográficas, de imagem e biópsia com o diagnóstico de câncer na ressecção cirúrgica. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo baseado na revisão de prontuários do A.C. Camargo Cancer Center no período de agosto de 2007 a dezembro de 2013. Foram incluídas as pacientes submetidas à biópsia por agulha grossa, cujo diagnóstico anatomopatológico foi de lesão epitelial atípica (atipia epitelial plana - AEP; hiperplasia lobular com atípias – HLA; hiperplasia ductal com atípias - HDA; carcinoma lobular *in situ* - CLIS) e que posteriormente foram submetidas à ressecção cirúrgica. Foram excluídas as pacientes com diagnóstico prévio ou simultâneo de câncer de mama e biópsias que não foram revisadas na instituição. Foi considerado câncer de mama a presença de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), carcinoma ductal invasivo (CDI) ou carcinoma lobular invasivo (CLI) após excisão cirúrgica. **Resultados:** Foram analisadas 200 biópsias em 195 pacientes, com idade variando de 27 a 87 anos, com mediana de 50,8 anos. A mamografia foi o exame que indicou

a biópsia em 155 casos (78,3%), ultrassom das mamas em 37 casos (18,5%) e ressonância em 6 casos (3,0%). A principal alteração que demandou uma biópsia foi a presença de microcalcificações em 146 (73,7%), seguido de nódulo em 42 (21,2%) e área de assimetria em 10 (5,1%). De todas as biópsias com microcalcificações 118 (80,8%) não foram ressecadas totalmente na biópsia e 28 (19,2%) haviam sido totalmente ressecadas. Mamotomia foi realizada para avaliar 132 lesões (68,8%) e core biopsy foi utilizada para avaliar 60 lesões (31,3%). Reunindo todas as lesões atípicas, a taxa de subestimação, ou seja, achado de CDIS, CDI ou CLI na cirurgia, foi de 17,5%. Estratificando por tipo de lesão, observamos que nas 55 biópsias com AEP, a taxa de subestimação foi de 14,5%; nas 27 biópsias com HLA, foi de 3,7%; nas 78 biópsias com HDA, foi de 24,4%; e nas 40 biópsias com CLIS, foi de 17,5%. Devido às altas taxas de subestimação das biópsias com AEP, HDA e CLIS, a biópsia cirúrgica parece mandatória. Por outro lado, para HLA, a baixa taxa de subestimação pode sugerir a possibilidade de abordagem mais conservadora. Não houve correlação entre os dados de imagem e da biópsia em relação ao achado ou não de câncer na excisão cirúrgica. Em relação aos dados clínicos, menarca precoce se correlacionou com a presença de carcinoma na peça cirúrgica, porém não se manteve como variável de risco para carcinoma na análise multivariada. **Conclusões:** A prevalência global de neoplasia maligna diagnosticada após excisão cirúrgica das lesões epiteliais atípicas da mama foi de 17,5%, sendo 14,6% na AEP; 3,7% na HLA; 24,4% na HDA e 17,5% no CLIS. Nenhuma variável mostrou associação estatisticamente significativa com um maior risco de carcinoma na peça da excisão cirúrgica após a análise multivariada.

SUMMARY

Andrade AB. [Prevalence of breast cancer diagnosed after surgical excision of atypical epithelial lesions and association with prognostic factors]. São Paulo; 2014. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Atypical breast lesions increase in average 4-5 fold the risk of breast cancer. The atypical lesions have been diagnosed as a result of increasing number of biopsies due to screening programs. After atypical lesion diagnosis, most patients are submitted to surgical excisions, as these lesions are associated to cancer underestimated by the biopsies. The cancer prevalence after surgical excision varies widely between studies and is different between the types of atypical lesion. Some of these surgeries could be potentially avoided after selecting a group of patients with low likelihood of having an underlying breast cancer. **Objectives:** Calculate the prevalence of breast cancer diagnosed after surgical excision of atypical epithelial breast lesions identified by needle biopsy (core biopsy or mammotomy) and associate demographic, image and biopsy variables with the diagnosis of cancer after the surgical resection. **Methods:** A retrospective study was performed based on review of A.C. Camargo Cancer Center records from August 2007 to December 2013. Patients that had needle biopsy with pathological finding of atypical epithelial lesions (flat epithelial atypia – FEA; atypical lobular hyperplasia – ALH; atypical ductal hyperplasia – ADH; lobular carcinoma *in situ* – LCIS) and further submitted to surgical resection were included. Patients with previous or simultaneous breast cancer diagnosis and biopsies that were not performed or reviewed in our institution were excluded. Breast cancer was considered as the presence of ductal carcinoma *in situ* (DCIS), invasive ductal carcinoma (IDC) or invasive lobular carcinoma (ILC). **Results:** Two hundred biopsies from 195 patients were analyzed. Median age was 50.8 years (range 27-87). Mammography indicated the biopsy in 155 cases (78.3%), ultrasound in 37 (18.5%), and magnetic resonance in 6 (3.0%). The main finding that indicated the biopsy was micro-calcifications in 146 cases (73.7%), presence of nodule in 42 (21.2%) and asymmetry in 10 (5.1%). From all biopsies with micro-

calcifications 118 (80.8%) were not totally resected and 28 (19.2%) were totally resected. Mammotomy was used to evaluate 132 lesions (68.8%) and core biopsy in 60 lesions (31.3%). For all atypical lesions, the underestimation rate, with final pathology of DCIS, IDC or ILC after surgical resection was 17.5%. Furthermore, we observed an underestimation rate of 14.5% for FEA (n=55), 3,7% for ALH (n=27) 24.4% for ADH (n=78), and 17.5% for LCIS (n=40). Because of the high rates of underestimation of biopsies with FEA, ADH and LCIS, the surgical biopsy seems mandatory. However, the low rate of underestimation found for ALH may turn possible a more conservative approach. There was no correlation between both imaging or biopsy data and the finding of cancer after surgical excision. Moreover, early menarche correlated with the presence of cancer in the surgical specimen, however it was not an independent variable in multivariate analysis. **Conclusions:** The overall prevalence of breast cancer diagnosed after surgical excision of atypical epithelial breast lesions was 17.5%. For each atypical lesion, the prevalence of breast cancer was: 14.6% for FEA, 3.7% for ALH 24.4% for ADH, and 17.5% for LCIS. No variable retained the risk of carcinoma after surgical resection in multivariable analysis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e demográficas das pacientes submetidas a 200 excisões cirúrgicas de mama devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsias de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	18
Tabela 2	Características da imagem e biópsias das pacientes submetidas a 200 excisões cirúrgicas de mama devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsias de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	20
Tabela 3	Relação entre BI-RADS e Método de Imagem das pacientes submetidas a 200 excisões cirúrgicas de mama devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsias de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	21
Tabela 4	Descrição das lesões epiteliais atípicas identificadas nas biópsias de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	22
Tabela 5	Características anatomopatológicas encontradas após excisão cirúrgica das 200 lesões epiteliais atípicas da mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	23
Tabela 6	Taxas de subestimação para carcinoma das 200 biópsias de mama após resultado anatomopatológico da excisão cirúrgica (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	24
Tabela 7	Taxas de subestimação para carcinoma dos 246 resultados de biópsias de mama após resultado anatomopatológico da excisão cirúrgica (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	25

Tabela 8	Resultado das 35 biópsias de mama com presença de carcinoma após resultado anatomopatológico da excisão cirúrgica (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	26
Tabela 9	Correlação entre as variáveis: calcificações residuais, tipo de biópsia, tamanho dos fragmentos, número de fragmentos e calibre da agulha com a presença de carcinoma no resultado anatomopatológico das pacientes submetidas a excisões cirúrgicas da mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	28
Tabela 10	Correlação entre as variáveis clínico-demográficas e a presença de carcinoma no resultado anatomopatológico das pacientes submetidas a excisões cirúrgicas devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsia de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013)...	29
Tabela 11	Correlação entre as variáveis clínico-demográficas e a presença de carcinoma no resultado anatomopatológico das pacientes submetidas a excisões cirúrgicas devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsia de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013)..	30
Tabela 12	Correlação entre as variáveis clínico-demográficas e a presença de carcinoma no resultado anatomopatológico das pacientes submetidas a excisões cirúrgicas devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsia de mama – Modelo Multivariado (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).....	30
Tabela 13	Estudos sobre AEP isolada avaliando taxas de subestimação da biópsia.....	32
Tabela 14	Estudos sobre HLA e CLIS avaliando taxas de subestimação da biópsia.....	33
Tabela 15	Estudos sobre HDA avaliando taxas de subestimação da biópsia.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ACO	Anticoncepcional oral
AEP	Atipia Epitelial Plana
CB	Core Biopsy
CDI	Carcinoma Ductal invasivo
CDIS	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
CLI	Carcinoma Lobular Invasivo
CLIS	Carcinoma Lobular <i>in situ</i>
CT	Carcinoma Tubular
EC	Excisão Cirúrgica
HDA	Hiperplasia Ductal Atípica
IMC	Índice de Massa Corporal
MMG	Mamografia
MMT	Mamotomia
RNM	Ressonância Magnética
RR	Risco Relativo
US	Ultrassom
WHO	World Health Organization

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	10
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	11
3.1	Casuística	11
3.1.1	CrITÉRIOS de Inclusão	11
3.1.2	CrITÉRIOS de Exclusão	11
3.1.3	Variáveis Coletadas.....	12
3.1.4	Composição da Amostra	13
3.2	Métodos.....	14
3.2.1	Tipo de Estudo	14
3.2.2	Coleta de Dados	14
3.2.3	Análise Estatística	14
3.2.4	Termo de Consentimento e Comitê de Ética em Pesquisa.....	15
4	RESULTADOS	17
5	DISCUSSÃO.....	31
6	CONCLUSÕES	40
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

ANEXOS

Anexo 1 Ficha de Registro de Dados

Anexo 2 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna de maior prevalência em mulheres e acomete principalmente aquelas em idade acima dos 40 anos. No Brasil, são estimados 57.120 casos novos de câncer de mama para 2014, com um risco estimado de 56 casos novos a cada 100 mil mulheres, sendo responsável por 20,8% dos casos de câncer em mulheres (Ministério da Saúde 2014).

O principal método de rastreamento é a mamografia (MMG), sendo indicada uma vez ao ano a partir dos 40 anos de idade para mulheres assintomáticas e sem risco aumentado devido a histórico familiar ou pessoal (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2014). Por esse motivo, cada vez mais tem se indicado biópsias por lesões suspeitas à mamografia, e como consequência o diagnóstico cada vez mais frequente de lesões atípicas (SCHNITT 2003; SUDARSHAN et al. 2011).

Para o diagnóstico histológico das lesões da mama, existem dois tipos de biópsia. A core biopsy (CB) é uma delas, e trata-se de biópsia realizada por agulha grossa com disparo tipo guilhotina guiada por imagem. Durante a investigação de lesões suspeitas à MMG, a CB tem se mostrado eficaz para se excluir o diagnóstico de câncer, pois seu anatomopatológico corresponde ao da excisão cirúrgica (EC) em mais de 95% dos casos. Tem a vantagem de diminuir o custo e o desconforto de um procedimento cirúrgico. No entanto, ela se mostra menos confiável no diagnóstico das lesões atípicas (CHAE et al. 2009), pois nesses casos há uma maior possibilidade de subestimar a presença de carcinoma na amostra (SNEIGE et al. 2003).

A mamotomia (MMT) é outro método de biópsia não cirúrgica, na qual ocorre extração da amostra da mama através de um sistema a vácuo e que vem sendo cada vez mais utilizada para diagnóstico de lesões suspeitas da mama, principalmente aquelas lesões associadas à microcalcificações. Alguns estudos descrevem que sua acurácia seria maior que a da CB para lesões suspeitas, já que o volume de tecido ressecado para análise anatomopatológica é cerca de 5 vezes maior (BERG et al. 1997). Outras vantagens em relação à CB são: extração de maior quantidade de tecido contíguo, obtenção de tecido mais distante da linha de tiro e a aquisição de múltiplas amostras a partir da inserção de um único probe (SNEIGE et al. 2003).

As mulheres que apresentam lesões atípicas na mama tem um maior risco de desenvolver câncer de mama em relação a população geral. Levando em consideração as principais lesões: o risco relativo na atipia epitelial plana é de 1,5, nas hiperplasias atípicas é em torno de 4 e no carcinoma lobular *in situ* esse risco é de aproximadamente 10 vezes (DEGNIM e KING 2013). Já quando a atipia é encontrada em paciente com história de câncer de mama na família esse risco aumenta para 11 vezes (DUPONT e PAGE 1985). Além disso, alguns autores sugerem que essas lesões podem ser precursoras diretas do câncer de mama (CHAE et al. 2009; BOMBONATI e SGROI 2011).

Um dos modelos de progressão do câncer de mama mais aceitos descreve a evolução da atipia epitelial plana para a hiperplasia ductal atípica, depois para o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e finalmente para o Carcinoma Ductal Invasivo (CDI). Já em relação ao subtipo lobular, a hipótese seria da evolução da hiperplasia

lobular atípica para o carcinoma lobular *in situ* e por fim para o Carcinoma Lobular Invasivo (CLI) (BOMBONATI e SGROI 2011).

O termo atipia epitelial plana (AEP) foi definido em 2003 pela *World Health Organization* (WHO) com o intuito de uniformizar a descrição das lesões de células colunares e que foi posteriormente atualizado em 2012 com a seguinte definição: “alteração das unidades ducto-lobulares terminais, caracterizada pela substituição das células epiteliais nativas por uma ou mais camadas de células epiteliais com atipia citológica de baixo grau e sem atipia arquitetural” (TAVASSOLI et al. 2003; SCHNITT et al. 2012).

Sua prevalência nas CB pode variar de 3,7 a 10%. Apesar de a atipia epitelial plana poder ser encontrada isoladamente, esta pode estar associada a lesões proliferativas mais complexas, embasando a hipótese de que poderia também ser uma lesão precursora (SUDARSHAN et al. 2011).

Alguns estudos mostram risco de subestimar lesões mais agressivas em torno de 14 a 30% (DARVISHIAN et al. 2009). Já quando foi identificado AEP isolada, sem outras lesões atípicas, o achado de carcinoma após a EC pode variar de 0 a 17% (SUDARSHAN et al. 2011).

A maioria dos estudos que avaliaram o significado clínico desses achados são baseados em amostras pequenas, portanto talvez não sejam capazes de identificar fatores preditivos de malignidade nas biópsias. Apesar da conduta frente ao diagnóstico de AEP permanecer controversa, acaba-se realizando a ressecção devido a forte associação (29%) deste tipo de lesão com outras lesões atípicas na amostra cirúrgica (KHOUMAIS et al. 2013).

ABDEL-FATAH et al. (2007) em estudo correlacionando Carcinoma Tubular (CT) e CLI com lesões atípicas e CDIS mostrou altas taxas de correlação como: 84% de AEP em CT e 54% na CLI. Em relação as neoplasias lobulares, LEIBL et al. (2007) notaram que cerca de 87% tinham AEP associada.

Apesar destes dados, alguns autores advogam que o risco de progressão direta para carcinoma parece ser limitado quando há presença isolada ou predominante de AEP na biópsia, não exigindo ressecção cirúrgica (LERWILL 2008).

A hiperplasia ductal atípica (HDA) é também uma lesão de risco para câncer de mama que é frequentemente encontrada (2 a 11%) nas biópsias realizadas por lesões suspeitas da mama (EBY et al. 2008).

É definida como uma proliferação de células epiteliais monomórficas, uniformemente dispostas envolvendo unidades ducto-lobulares terminais, que tem alteração celular e estrutural que predizem um risco aumentado para câncer de mama, com características muito similares ao CDIS, mas envolvendo apenas um ou dois ductos ou uma área menor do que 2 mm em diâmetro (SCHNITT et al. 2012), portanto, a HDA pode ser confundida com CDIS (JANG et al. 2008). Além disso, focos de HDA podem estar presentes na periferia de CDIS e o diagnóstico por biópsia não exclui definitivamente a presença de uma lesão mais grave ao lado da região avaliada (CHAE et al. 2009; WAGONER et al. 2009).

Alguns relatos descrevem uma taxa de falso negativo da presença de câncer nas biópsias de HDA em torno de 20-56% após CB e de 11-27% nas MMTs (JANG et al. 2008). Outros estudos descrevem uma discordância ainda maior, de até 87%, independente do tipo de biópsia (CHAE et al. 2009; WAGONER et al. 2009). Como a maioria das lesões contendo HDA tem microcalcificações associadas, o

procedimento mais utilizado no seu diagnóstico é a biópsia guiada por mamografia sendo que poucos estudos descrevem a taxa de falso negativo para câncer da biópsia guiada por ultrassom (US) (JANG et al. 2008).

CHAE et al. (2009), apesar de terem realizado um estudo com apenas 69 mulheres, sugeriram que a idade (> 50 anos) é um fator preditivo independente para o câncer de mama após EC em pacientes com diagnóstico de HDA por CB. Analisando apenas as biópsias por MMT, DE MASCAREL et al. (2011) identificaram lesões classificadas como BI-RADS 5, lesão tipo HDA e mais de 3 focos de atipias como sendo fatores de risco independentes para o achado de câncer na EC. Quando estes fatores de risco não estavam presentes, não foi identificado caso de câncer associado.

Em outro estudo, a presença de mais de 2 focos de HDA foi forte preditor da presença de CDIS na EC. Por outro lado, identificou-se um grupo de pacientes de baixo risco onde não foi encontrado câncer após a EC. Nesses casos havia a combinação da presença de até 2 focos de HDA, a presença de microcalcificações na lesão e a falta de calcificações residuais na MMG após a CB (WAGONER et al. 2009).

MCGHAN et al. (2012) publicaram um estudo sobre CB com diagnóstico de HDA, totalizando 114 pacientes durante o período de 11 anos. Foi identificada a presença de câncer em 18% dos casos após a EC, sendo que na análise univariada, as variáveis significativamente associadas a este evento foram: idade maior que 50 anos, lesão tipo massa na mamografia, diâmetro pequeno da agulha (12-16G) e um menor tamanho do fragmento da CB (≤ 2 cm). Dado interessante é que nenhuma paciente com menos que 50 anos teve diagnóstico de câncer após a EC e apenas 3%

das pacientes que não tiveram diagnóstico de câncer na EC desenvolveram câncer ao longo do tempo, com seguimento médio de 37 meses.

Quanto ao tamanho da agulha nas biópsias, estudos demonstram uma taxa de subestimação de até 87% quando foram utilizadas agulhas com 14G, comparado com taxas de até 39% quando utilizadas agulhas de 9 a 11G (KRISHNAMURTHY et al. 2012).

WHIFFEN et al. (2011) publicaram artigo com amostra de 1598 mulheres, comparando as biópsias de lesões com atipia (58%) e sem atipia (42%), não sendo evidenciada diferença estatística na proporção de casos de câncer de mama entre os grupos, no entanto foi verificado que o uso de álcool esteve associado ao câncer de mama e foi maior no grupo das pacientes com atipia quando comparado ao grupo sem atipias ($p = 0,03$).

A neoplasia lobular aumentou sua incidência em 4 vezes nos últimos 20 anos, principalmente devido ao conhecimento desta condição pelo patologista, o uso de MMTs e da melhoria dos métodos de rastreamento (HUSSAIN e CUNNICK 2011).

O carcinoma lobular *in situ* (CLIS) é definido pelo preenchimento de mais da metade do ácino de uma unidade lobular por uma proliferação de células, geralmente pequenas, não coesivas, com ou sem o envolvimento pagetóide dos ductos terminais. Já a hiperplasia lobular atípica (HLA) caracteriza-se por histologia similar, mas com menos da metade do ácino preenchido (LAKHANI et al. 2012).

Tanto a HLA quanto o CLIS são classificadas como neoplasias lobulares e tradicionalmente são consideradas lesões marcadoras de risco. Alguns autores sugerem que essas lesões sejam precursoras do carcinoma e outros sugerem que seja considerada uma lesão intermediária no desenvolvimento do carcinoma invasivo. No

entanto, o significado biológico da neoplasia lobular ainda é desconhecido, apesar da sua clara correlação com malignidade (O'NEIL et al. 2010; HUSSAIN e CUNNICK 2011).

A incidência da neoplasia lobular nas CB é de 0,02 a 3,3%, e é achado concomitante ao diagnóstico de câncer em 5% dos casos. O risco cumulativo após o diagnóstico de CLIS para câncer invasivo na mesma mama é de 18% e na mama contralateral é de 14%, dos quais 40% vão ser do tipo lobular e 60% ductal (FENTIMAN 2011). Quando são diagnosticadas após biópsia, e posteriormente ressecada a área da lesão, a literatura mostra uma grande variação de subestimação, oscilando de 2 a 40%, que pode ser explicada por variações nos exames de imagem, na correlação imagem-patologia e no laudo anatomopatológico. Apesar de não haver consenso, atualmente recomenda-se a ressecção cirúrgica para uma amostragem mais adequada com objetivo de excluir outras lesões (HWANG et al. 2008; O'NEIL et al. 2010).

Em um estudo com 33 pacientes com HLA e CLIS, sendo 8 deles avaliados prospectivamente, a excisão cirúrgica encontrou carcinoma em 25% e 31% dos casos, respectivamente. Notou-se que as lesões palpáveis, do tipo histológico CLIS pleomórfico ou que eram extensas tiveram uma taxa maior de subestimação para câncer (ELSHEIKH e SILVERMAN 2005).

A maioria dos estudos analisando a subestimação do diagnóstico de câncer em pacientes submetidos à biópsia com achado de neoplasia lobular tem uma amostra pequena. Numa grande revisão destes estudos, que reuniu 789 lesões com diagnóstico de HLA ou CLIS e que foram submetidas à EC, detectou uma taxa de subestimação de 27%, porém variando entre os tipos. Nos pacientes com HLA a taxa

foi de 19%, nos com CLIS foi de 32%, e a maior ocorreu nos pacientes que tinham CLIS do subtipo pleomórfico (42%), diferença essa estatisticamente significativa quando comparada aos outros tipos (HUSSAIN e CUNNICK 2011).

Vários fatores inerentes ao procedimento da biópsia podem contribuir para a subestimação na EC, incluindo: o tamanho da agulha da biópsia, o número de fragmentos, a extensão da amostra e da lesão, a retirada total das microcalcificações, entre outros (DARVISHIAN et al. 2009).

Numa coorte da Clínica Mayo, com seguimento 13,7 anos, foram avaliadas 331 mulheres com lesões atípicas e identificados 66 cânceres de mama (19,9%), estabelecendo um risco relativo (RR) de 3,88 (IC 95%; 3,00-4,94). O maior risco ocorreu em pacientes com atipia multifocal (RR 10,35; IC 95%; 6,13-16,40). Foi encontrado ainda um RR de 6,76 (IC 95%; 3,24-12,4) para mulheres jovens (<45 anos). Não houve diferença de risco quando comparadas as lesões ductais com as lobulares atípicas, além disso, a história familiar de câncer não acrescentou risco para essas mulheres (DEGNIM et al. 2007). KABAT et al. (2010) também sugeriram que mulheres que tiveram o primeiro parto antes dos 25 anos e aquelas com mais de três gestações tiveram um menor risco de terem câncer de mama do que mulheres nulíparas.

Pacientes portadoras de lesões de mama com atipias constituem um grupo de alto risco para câncer de mama. Essas alterações podem servir como preditores de risco e serem utilizadas para individualizar a prática clínica, através do desenvolvimento de estratégias de redução de risco para essas mulheres (WHIFFEN et al. 2011).

A identificação de lesões atípicas que não necessitem de excisão cirúrgica é uma área de crescente investigação. Entretanto, ainda não há um consenso que permita reunir critérios clínicos, radiológicos e histopatológicos para prever malignidade nas biópsias com achado de lesões atípicas (GRAESSLIN et al. 2010).

Alguns autores vêm procurando identificar fatores associados às taxas de subestimação na EC após o achado de atipia na biópsia com o intuito de definir aqueles pacientes que não necessitariam de cirurgia, no entanto, até o momento, apesar de muitas sugestões, esses critérios não estão bem definidos.

Portanto, é necessário um melhor entendimento de como a presença dessas alterações histopatológicas da mama e como a presença de outros fatores de risco adicionais poderiam interferir no diagnóstico e tratamento de um grupo de mulheres com risco aumentado de câncer de mama (WHIFFEN et al. 2011).

2 OBJETIVOS

- 1 Calcular a prevalência de câncer de mama diagnosticado após excisão cirúrgica das lesões epiteliais atípicas da mama identificadas por biópsia de agulha grossa (core biopsy ou mamotomia).
- 2 Associar as variáveis demográficas, de imagem e biópsia com o diagnóstico de câncer na ressecção cirúrgica.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

3.1.1 Critérios de Inclusão

Todos os pacientes incluídos no estudo obedeceram aos seguintes critérios de elegibilidade:

- a) pacientes submetidas à biópsia por agulha grossa (core biopsy ou mamotomia) cujo diagnóstico anatomopatológico foi de lesão epitelial atípica que corresponde a:
 - a. atipia epitelial plana;
 - b. hiperplasia ductal com atipias;
 - c. hiperplasia lobular com atipias;
 - d. carcinoma lobular in situ.

- b) pacientes que após o diagnóstico de lesão atípica foram submetidos à excisão cirúrgica.

3.1.2 Critérios de Exclusão

Foram considerados inelegíveis para o estudo:

- a) pacientes com biópsia de mama com diagnóstico de lesões atípicas, que tiveram diagnóstico concomitante de câncer de mama;

- b) pacientes que tiveram biópsias realizadas fora da instituição e que não foram revisadas no A.C.Camargo Cancer Center;
- c) pacientes com histórico pessoal de câncer de mama.

3.1.3 Variáveis Coletadas

- a) variáveis demográficas e clínicas:
 - i. idade (em anos)
 - ii. raça (branca; parda; amarela ou negra)
 - iii. idade da menarca (precoce: < 12 anos; normal: 12-14 anos ou tardia: ≥ 15 anos)
 - iv. idade da menopausa (precoce: < 40 anos; normal: 40-55 anos; tardia: > 55 anos; histerectomia precoce ou não se aplica)
 - v. idade da primeira gestação à termo (idade ≤ 25 anos; idade 26-34 anos ou idade ≥ 35 anos)
 - vi. amamentação (sim ou não)
 - vii. uso de anticoncepcional oral (ACO) (sim ou não)
 - viii. uso de terapia hormonal (sim ou não)
 - ix. índice de massa corporal (IMC) em Kg/m² (eutrófico: 18,50-24,99; sobrepeso: 25,00-29,99 ou obeso: $\geq 30,00$)
 - x. atividade física (sim ou não)
 - xi. tabagismo (sim ou não)
 - xii. alcoolismo (sim ou não)
 - xiii. histórico de biópsia com atipia (sim ou não)
 - xiv. história familiar de câncer de mama (sim ou não)

- b) exame de imagem que indicou a biópsia de mama (ultrassom, mamografia ou ressonância magnética (RNM));
- c) tipo de lesão encontrada no exame de imagem (assimetria, microcalcificações ou nódulo) e classificação de BI-RADS (0-6);
- d) tipo de biópsia realizada para investigação (core biopsy ou mamotomia), número de fragmentos retirados, tamanho total dos fragmentos (volume em cm³ calculado com base nas três dimensões dos fragmentos) e presença de calcificações residuais (sim ou não);
- e) resultado anatomopatológico da biópsia por agulha grossa (AEP; HLA; HDA e/ou CLIS);

Obs: Quando a biópsia apresentou mais de uma lesão atípica, a lesão principal foi selecionada levando em consideração a lesão que apresentava o maior risco para câncer, baseado nas taxas de risco relativo e de subestimação nas biópsias publicadas por DEGNIM et al. (2013), seguindo portanto a seguinte ordem decrescente de risco: CLIS, HDA, HLA e AEP.

- f) dimensões (volume em cm³ calculado com base nas três dimensões da peça cirúrgica) e resultado anatomopatológico da excisão cirúrgica (alterações usuais da mama; AEP; HLA; HDA; CLIS; CDIS; CDI e/ou CLI);

3.1.4 Composição da Amostra

Pacientes submetidas à biópsia por agulha grossa com resultado anatomopatológico de lesões atípicas da mama diagnosticadas ou revisadas no A.C.Camargo Cancer Center no período de agosto de 2007 a dezembro de 2013.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo.

3.2.2 Coleta de Dados

A partir da documentação dos departamentos de Mastologia e Imagem do A.C.Camargo Cancer Center, com a busca ativa através dos livros de registro e agenda cirúrgica, foi feita a revisão de todas as ressecções segmentares realizadas pela equipe de mastologia e de todas as biópsias realizadas pela equipe de diagnóstico por imagem no período de agosto de 2007 a dezembro de 2013, sendo identificadas todas as pacientes submetidas à biópsia por agulha grossa, guiadas por ultrassonografia ou mamografia que tiveram diagnóstico de lesão epitelial atípica, e que posteriormente foram submetidas a ressecções cirúrgicas destas lesões.

3.2.3 Análise Estatística

Os dados coletados dos prontuários foram transcritos para ficha padronizada (Anexo 1) e digitados em computador para gerenciamento do banco de dados e análise estatística. A confecção do banco de dados e as análises foram realizadas no programa estatístico “Statistical Package for Social Sciences” versão 16.0 for Mac (SPSS, Inc., Chicago, IL).

As variáveis de interesse são os diagnósticos anatomopatológicos finais após a EC (carcinoma ou lesão benigna). Foi considerado carcinoma após EC a presença

de CDIS; CDI ou CLI. As variáveis de controle são demográficas e clínicas: idade, raça, idade da menarca, idade da menopausa, paridade, idade da primeira gestação, uso de contraceptivo oral, uso de terapia hormonal, obesidade, tabagismo, alcoolismo, história familiar de câncer de mama, exame de imagem que indicou a biópsia de mama, tipo de lesão encontrada no exame de imagem e tipo de biópsia realizada para investigação.

Estatísticas descritivas caracterizaram a casuística. Os dados numéricos foram discriminados pelas medidas de tendência central e de variabilidade, e os dados categóricos pela distribuição de frequências.

As associações entre as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de qui-quadrado bi-caudal e pelo teste de Fisher quando pelo menos uma frequência esperada fosse menor do que 5. Para a associação das variáveis contínuas foi utilizado o teste t no caso de distribuição normal. Regressão logística foi utilizada na análise multivariada incluindo as variáveis: menarca precoce, calcificação residual, história familiar e tipo de biópsia.

Para todos os testes realizados, considerou-se um erro alfa de até 5% ($p < 0,05$).

3.2.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Comitê de Ética em Pesquisa

Não foi necessário o termo de consentimento livre e esclarecido devido ao caráter retrospectivo do levantamento de dados, não envolvendo experimentação ou entrevista com as pacientes. Os pesquisadores garantirão o sigilo de todas as

pacientes, não divulgando publicamente o nome ou qualquer outra informação que possa identificar as mulheres envolvidas neste estudo.

O protocolo deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio – A.C.Camargo Cancer Center e aprovado em 22 de janeiro de 2013 (Anexo 2).

4 RESULTADOS

No período de agosto de 2007 a dezembro de 2013, foram identificadas e analisadas 200 biópsias em 195 pacientes que haviam sido submetidas à ressecção segmentar da mama por apresentarem biópsia com diagnóstico de lesão atípica.

A idade variou de 27 a 87 anos com média de 51,6 anos e mediana de 50,8 anos (DP 9,2). Apenas 13 pacientes (7,1%) apresentavam relato de biópsia prévia com atipia. Além disso, 77 (41,8%) tinham história familiar para câncer de mama e 107 (58,2%) negavam. A amamentação foi relatada por 70 pacientes (59,3%), 73 (57,5%) relataram uso de ACO e apenas 25 (15,6%) fizeram uso de terapia hormonal (Tabela 1).

Mais da metade das pacientes (54,5%) estava dentro do peso normal, 32% tinham sobrepeso e 13,5% estavam com obesidade. Entre os dados obtidos quanto aos hábitos de vida, 48 (57,8%) eram sedentárias, 67 (36,6%) foram tabagistas em algum momento da vida e 35 (23,3%) tinham hábito de ingerir bebida alcoólica (Tabela 1).

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas das pacientes submetidas a 200 excisões cirúrgicas de mama devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsias de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Variável	Categoria	n	(%)	Indisponível (n)
Amamentação	SIM	70	(59,3)	
	NÃO	48	(40,7)	
	Total	118	(100,0)	82
Anticoncepcional oral	SIM	73	(57,5)	
	NÃO	54	(42,5)	
	Total	127	(100,0)	73
Terapia hormonal	SIM	25	(15,6)	
	NÃO	135	(84,4)	
	Total	160	(100,0)	40
Biópsia prévia com atipia	SIM	13	(7,1)	
	NÃO	169	(92,9)	
	Total	182	(100,0)	18
História familiar de câncer de mama	SIM	77	(41,8)	
	NÃO	107	(58,2)	
	Total	184	(100,0)	16
Índice de Massa Corpórea	EUTRÓFICO	109	(54,5)	
	SOBREPESO	64	(32,0)	
	OBESIDADE	27	(13,5)	
	Total	200	(100,0)	0
Atividade física	SIM	35	(42,2)	
	NÃO	48	(57,8)	
	Total	83	(100,0)	117
Tabagismo	SIM	67	(36,6)	
	NÃO	116	(63,4)	
	Total	183	(100,0)	17
Etilismo	SIM	35	(23,3)	
	NÃO	115	(76,7)	
	Total	150	(100,0)	50

O principal exame que indicou a biópsia foi a mamografia em 155 casos (78,3%), US de mamas em 37 casos (18,7%) e RNM de mamas em 6 casos (3%). Em 2 pacientes não havia este dado disponível no prontuário (Tabela 2).

A principal alteração que demandou uma biópsia foi presença de microcalcificações em 146 (73,7%), seguido de nódulo em 42 (21,2%) e área de assimetria em 10 (5,1%). Em 2 pacientes este dado também não estava disponível (Tabela 2). De todas as biópsias com microcalcificações 118 (80,8%) não foram ressecadas totalmente na biópsia e 28 (19,2%) haviam sido totalmente ressecadas.

Mamotomia foi realizada para avaliar 132 lesões (68,8%) e core biopsy foi utilizada para avaliar 60 lesões (31,2%). A mamografia foi o método que guiou o exame em 150 lesões (78,1%) e o ultrassom em 42 (21,9%). Em oito lesões não foi identificado o tipo de biópsia utilizada ou o método que a guiou (Tabela 2).

Tabela 2 – Características da imagem e biópsias das pacientes submetidas a 200 excisões cirúrgicas de mama devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsias de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Variável	Categoria	n	(%)	Indisponível (n)
Exame que indicou biópsia	Ultrassom	37	(18,7)	
	Mamografia	155	(78,3)	
	Ressonância	6	(3,0)	
	Total	198	(100,0)	2
Alteração no exame	Assimetria	10	(5,1)	
	Microcalcificações	146	(73,7)	
	Nódulo	42	(21,2)	
	Total	198	(100,0)	2
Tipo de biópsia	Core biopsy	60	(31,2)	
	Mamotomia	132	(68,8)	
	Total	192	(100,0)	8
Exame que guiou a biópsia	Ultrassom	42	(21,9)	
	Mamografia	150	(78,1)	
	Total	192	(100,0)	8
Calcificações residuais	SIM	118	(59,6)	
	NÃO	28	(14,1)	
	NÃO SE APLICA	52	(26,3)	
	Total	198	(100,0)	2

Em relação ao BI-RADS da mamografia nesta casuística de 200 lesões, 157 (80,1%) delas eram BI-RADS 4 (Tabela 3).

Tabela 3 – Relação entre BI-RADS e Método de Imagem das pacientes submetidas a 200 excisões cirúrgicas de mama devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsias de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

BI-RADS	MMG (n)	(%)	US (n)	(%)	RNM (n)	(%)
0	11	(5,6)				
1	1	(0,5)	23	(15,1)	1	(2,3)
2	12	(6,1)	65	(42,8)	8	(18,6)
3	12	(6,1)	25	(16,4)	15	(34,9)
4	157	(80,1)	36	(23,7)	17	(39,5)
5	3	(1,5)	3	(2,0)	2	(4,7)
Total	196	(100,0)	152	(100,0)	43	(100,0)
Não realizada ou não disponível	4		48		157	

MMG: Mamografia; US: Ultrassonografia; RNM: Ressonância Nuclear Magnética

Quanto ao calibre da agulha, em 48 biópsias (61,5%) foram utilizadas 11G, em 16 (20,5%) 12G, em 14 (18,0%) 14G e em 122 das biópsias essa informação não constava. O número de fragmentos retirados das biópsias variou de 3 a 13, sendo a média de 9,9 e a mediana de 12 (DP 3,2). Em relação ao tamanho dos fragmentos, variou de 0,02 a 12,42 cm³, com média de 1,6 cm³ e mediana de 0,9 cm³ (DP 1,9).

Das 200 biópsias, a principal lesão encontrada foi a HDA, com 78 lesões (39,0%), seguida da AEP, com 55 lesões (27,5%), depois o CLIS, com 40 lesões (20,0%), e por último a HLA 27 lesões (13,5%) (Tabela 4).

No entanto 157 biópsias tiveram o relato de apenas uma lesão atípica, 43 tiveram uma segunda lesão relatada e 3 tiveram uma terceira lesão relatada. Considerando então o numero total de 246 lesões, a mais frequente foi a AEP, com 89 lesões (36,2%), seguida da HDA, com 83 lesões (33,7%), CLIS com 40 lesões (16,3%) e HLA com 34 lesões (13,8%) (Tabela 4).

A AEP foi a lesão que mais esteve associadas às outras lesões atípicas, das 89 biópsias que tinham como diagnóstico AEP, 34 (38,2%) delas tinham uma outra lesão associada e 55 (61,8%) tinham apenas AEP isolada.

Tabela 4 – Descrição das lesões epiteliais atípicas identificadas nas biópsias de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Variável	Lesão principal (n)	(%)	Lesões totais (n)	(%)
AEP	55	(27,5)	89	(36,2)
HLA	27	(13,5)	34	(13,8)
HDA	78	(39,0)	83	(33,7)
CLIS	40	(20,0)	40	(16,3)
Total	200	(100,0)	246	(100,0)

AEP: Atipia Epitelial Plana; HLA: Hiperplasia Lobular Atípica; HDA: Hiperplasia Ductal Atípica; CLIS: Carcinoma Lobular *in situ*.

Quando avaliados os resultados anatomopatológicos da EC (tabela 5), a presença de CDIS ou carcinoma invasivo (CDI ou CLI) foi definida como subestimação em relação à biópsia.

A EC teve como principal lesão o CDIS em 27 casos (13,5%), CDI em 5 casos (2,5%) e CLI em 3 casos (1,5%). Das 165 lesões restantes (82,5%) que não eram câncer (benignas), 67 ainda apresentavam lesões atípicas, sendo 22 CLIS (11,0%), 16 HDA (8,0%), 14 HLA (7,0%) e 15 AEP (7,5%). Em 98 (49,0%) EC foram encontradas apenas alterações usuais da mama sem atipias (Tabela 5).

Tabela 5 – Características anatomopatológicas encontradas após excisão cirúrgica das 200 lesões epiteliais atípicas da mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Variável	n	(%)
Alterações usuais da mama	98	(49,0)
AEP	15	(7,5)
HLA	14	(7,0)
HDA	16	(8,0)
CLIS	22	(11,0)
CDIS	27	(13,5)
CLI	3	(1,5)
CDI	5	(2,5)
Total	200	(100,0)

AEP: Atipia Epitelial Plana; HLA: Hiperplasia Lobular Atípica; HDA: Hiperplasia Ductal Atípica; CLIS: Carcinoma Lobular *in situ*; CDIS: Carcinoma Ductal *in situ*; CLI: Carcinoma Lobular Invasor; CDI: Carcinoma Ductal Invasor.

Portanto, levando em consideração as 200 lesões principais, e como parte mais importante desta dissertação, o risco de subestimação das lesões consideradas carcinomas foi de 17,5% (35 EC com diagnóstico de CDIS, CDI ou CLI) (Tabela 6). Nesses casos há indicação de complementação cirúrgica e ainda podem necessitar tratamento adjuvante.

Quando analisamos o resultado das 200 EC e correlacionamos com as biópsias prévias de lesões atípicas, observamos uma taxa de subestimação (presença de carcinoma após EC) segundo a lesão atípica principal:

- AEP - 14,6%
- HLA - 3,7%
- HDA - 24,4%
- CLIS - 17,5% (Tabela 6)

Tabela 6 – Taxas de subestimação para carcinoma das 200 biópsias de mama após resultado anatomopatológico da excisão cirúrgica (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Biópsia	Resultado da excisão cirúrgica				Total	Subestimação (%)
	Benigno ^a	CDIS	CDI	CLI		
AEP	47	8	0	0	55	(14,6)
HLA	26	1	0	0	27	(3,7)
HDA	59	15	4	0	78	(24,4)
CLIS	33	3	1	3	40	(17,5)
Total	165	27	5	3	200	(17,5)

AEP: Atipia Epitelial Plana; HLA: Hiperplasia Lobular Atípica; HDA: Hiperplasia Ductal Atípica; CLIS: Carcinoma Lobular *in situ*; CDIS: Carcinoma Ductal *in situ*; CLI: Carcinoma Lobular Invasor; CDI: Carcinoma Ductal Invasor.

^a Alterações usuais da mama, AEP, HLA, HDA e/ou CLIS

Agora, quando analisamos o resultado da biópsia prévia de lesão atípica e correlacionamos com a EC, considerando o total de 246 lesões identificadas, onde um mesmo paciente poderia ter mais de uma lesão proliferativa associada observamos:

- Das 83 HDA, a taxa de subestimação foi de 22,9%, encontrando CDIS em 15 EC (18,1%) e CDI em 4 EC (4,8%)
- Das 89 AEP, a taxa de subestimação foi de 15,7%, encontrando CDIS em 11 EC (12,4%) e CDI em 3 EC (3,4%), sendo que 3 casos de CDIS e 3 casos de CDI já haviam se correlacionado com HDA como lesão principal
- Das 34 HLA, a taxa de subestimação foi de 5,9%, encontrando CDIS em 1 EC (2,9%) e CDI em 1 EC (2,9%), sendo que este CDI já havia se correlacionado com HDA como lesão principal

- Das 40 CLIS, a taxa de subestimação foi de 17,5%, encontrando CDIS em 3 EC (7,5%), CDI em 1 EC (2,5%) e CLI em 3 EC (7,5%) (Tabela 7).

Tabela 7 – Taxas de subestimação para carcinoma dos 246 resultados de biópsias de mama após resultado anatomopatológico da excisão cirúrgica (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Biópsia	Resultado da excisão cirúrgica				Total	Subestimação (%)
	Benigno ^a	CDIS	CDI	CLI		
AEP	75	11	3	0	89	(15,7)
HLA	32	1	1	0	34	(5,9)
HDA	64	15	4	0	83	(22,9)
CLIS	33	3	1	3	40	(17,5)

AEP: Atipia Epitelial Plana; HLA: Hiperplasia Lobular Atípica; HDA: Hiperplasia Ductal Atípica; CLIS: Carcinoma Lobular *in situ*; CDIS: Carcinoma Ductal *in situ*; CLI: Carcinoma Lobular Invasor; CDI: Carcinoma Ductal Invasor.

^a Alterações usuais da mama, AEP, HLA, HDA e/ou CLIS

Analisando-se os CDIS encontrados após a EC, em relação ao grau nuclear, quando a lesão principal na biópsia era a AEP foram diagnosticados apenas 1 caso de baixo grau, 2 de grau intermediário, 4 de alto grau, e uma lesão não tinha determinação de grau; na HLA apenas 1 de grau intermediário; na HDA foram 3 de baixo grau, 4 de grau intermediário e 8 de alto grau; e no CLIS todas as 4 lesões eram de grau intermediário (Tabela 8).

Tabela 8 – Resultado das 35 biópsias de mama com presença de carcinoma após resultado anatomopatológico da excisão cirúrgica (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Paciente	Resultado da Biópsia	Excisão Cirúrgica	Lesões associadas
001	HDA	CDIS GN1	-
005	HLA + AEP	CDIS GN2	-
007	HDA	CDIS GN2	-
008	HDA	CDIS GN3	-
013	HDA + AEP	CDI GN3 + CDIS GN3	-
016	HDA	CDIS GN3	-
020	CLIS	CLI GN2	CLIS
022	AEP	CDIS	HDA + AEP
025	AEP	CDIS GN3	HDA + AEP
034	AEP	CDIS GN3	-
036	AEP	CDIS GN3	-
054	CLIS	CDIS GN2	HDA + HLA + CLIS
056	HDA	CDI GN3+ CDIS GN3	-
061	HDA + AEP	CDIS GN1	AEP
065	HDA	CDIS GN3	-
066	HDA	CDIS GN2	CLIS + HDA
073	AEP	CDIS GN1	-
074	CLIS	CDIS GN2	-
077	CLIS	CLI GN1	CLIS + HLA + AEP
083	HDA	CDIS GN3	HDA
084	AEP	CDIS GN2	HDA + AEP
099	HDA + AEP	CDIS GN3	AEP
100	HDA	CDIS GN2	-
104	AEP	CDIS GN3	AEP
114	CLIS	CDIS GN2	CLIS + AEP
120	HDA	CDIS GN2	-
123	HDA + HLA + AEP	CDI GN2 + CDIS GN3	HDA

Cont/ Tabela 8

Paciente	Resultado da Biópsia	Excisão Cirúrgica	Lesões associadas
125	HDA	CDI GN3 + CDIS GN3	-
126	AEP	CDIS GN2	AEP
130	HDA	CDIS GN3	-
135	CLIS + AEP	CDI GN1 + CDIS GN3	CLIS
139	CLIS	CLI GN2	CLIS + HDA
145	HDA	CDIS GN3	-
167	HDA	CDIS GN1	-
195	HDA	CDIS GN3	HDA + AEP

AEP: Atipia Epitelial Plana; HLA: Hiperplasia Lobular Atípica; HDA: Hiperplasia Ductal Atípica; CLIS: Carcinoma Lobular *in situ*; CDIS: Carcinoma Ductal *in situ*; CLI: Carcinoma Lobular Invasor; CDI: Carcinoma Ductal Invasor; GN: Grau Nuclear.

Analisando-se os pacientes com a presença ou não de microcalcificações residuais após a biópsia, no grupo com microcalcificações a taxa de subestimação foi maior (19,2%; 23/120) do que no grupo sem microcalcificações residuais (10,7%; 3/28), no entanto sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,411$) (Tabela 9).

Em relação ao tipo de biópsia realizada, a core biopsy teve maior taxa de subestimação (21,7%; 13/60) do que a mamotomia (15,9%; 21/132), porém sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,333$) (Tabela 9).

Considerando a análise de todas as EC, o único fator de risco que se correlacionou significativamente com a subestimação, na análise univariada, foi a menarca precoce, tanto na análise geral, quanto na específica para HDA. Foi diagnosticado carcinoma em 10/34 (29,4%) pacientes com histórico de menarca precoce, e em apenas 17/118 (14,4%) das pacientes sem esse fator de risco ($p=0,044$). Quando avaliadas as variáveis contínuas, apenas a idade da menarca mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,047$) (Tabela 10).

No entanto, quando realizada a análise multivariada, a menarca precoce não se manteve como variável independente para risco de carcinoma após EC ($p=0,21$) (Tabela 12).

Tabela 9 – Correlação entre as variáveis: calcificações residuais, tipo de biópsia, tamanho dos fragmentos, número de fragmentos e calibre da agulha com a presença de carcinoma no resultado anatomopatológico das pacientes submetidas a excisões cirúrgicas da mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Variável	Categoria	Resultado da excisão cirúrgica		p
		Benigno ^a	Carcinoma ^b	
Calcificações residuais	SIM	97	23	0,411
	NÃO	25	3	
Tipo de biópsia	Core biopsy	47	13	0,333
	Mamotomia	111	21	
Tamanho do fragmento (cm ³)	n	76	20	0,601
	Média	1,6403	1,4067	
Número de fragmentos	n	59	13	0,101
	Média	9,78	10,54	
Calibre da agulha (Gauge)	n	63	15	0,470
	Média	11,78	11,60	

^a Alterações usuais da mama, AEP, HLA, HDA e/ou CLIS

^b CDIS, CDI ou CLI

Tabela 10 - Correlação entre as variáveis clínico-demográficas e a presença de carcinoma no resultado anatomopatológico das pacientes submetidas a excisões cirúrgicas devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsia de mama. (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Variável	Categoria	Resultado da excisão cirúrgica		p
		Benigno ^a	Carcinoma ^b	
Amamentação	SIM	58	12	0,710
	NÃO	41	7	
Anticoncepcional oral	SIM	63	10	0,461
	NÃO	44	10	
Terapia hormonal	SIM	20	5	0,775
	NÃO	112	23	
Biópsia prévia com atipia	SIM	12	1	0,700
	NÃO	139	30	
História familiar de câncer de mama	SIM	60	17	0,370
	NÃO	89	18	
Idade ≤ 50 anos	SIM	77	16	0,918
	NÃO	88	19	
Idade	CONTÍNUA			0,230
Menarca precoce (< 12 anos)	SIM	24	10	0,044
	NÃO	101	17	
Idade da menarca	CONTÍNUA			0,047
Menopausa tardia (> 55 anos)	SIM	1	1	0,249
	NÃO	45	6	
Idade da menopausa	CONTÍNUA			0,100
1ª gestação até 25 anos	SIM	27	5	0,632
	NÃO	32	8	
Idade da 1ª gestação	CONTÍNUA			0,800

^a Alterações usuais da mama, AEP, HLA, HDA e/ou CLIS

^b CDIS, CDI ou CLI

Tabela 11 - Correlação entre as variáveis clínico-demográficas e a presença de carcinoma no resultado anatomopatológico das pacientes submetidas a excisões cirúrgicas devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsia de mama (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Variável	Categoria	Resultado da excisão cirúrgica		p
		Benigno ^a	Carcinoma ^b	
Obesidade (IMC \geq 30 Kg/m ²)	SIM	22	5	0,792
	NÃO	143	30	
Atividade física	SIM	27	8	0,647
	NÃO	39	9	
Tabagismo	SIM	52	15	0,314
	NÃO	97	19	
Etilismo	SIM	27	8	0,547
	NÃO	94	21	

^a Alterações usuais da mama, AEP, HLA, HDA e/ou CLIS

^b CDIS, CDI ou CLI

Tabela 12 – Correlação entre as variáveis clínico-demográficas e a presença de carcinoma no resultado anatomopatológico das pacientes submetidas a excisões cirúrgicas devido a achados de lesões epiteliais atípicas em biópsia de mama – Modelo Multivariado (A.C.Camargo Cancer Center 2007-2013).

Variável	Categoria	Presença de carcinoma ^a			p
		n	HR	IC 95%	
Menarca Precoce	NÃO	83	1,00	Referência	0,21
	SIM	28	1,93	0,67-5,54	
Calcificação residual	NÃO	21	1,00	Referência	0,29
	SIM	90	2,32	0,48-11,0	
História familiar	NÃO	66	1,37	0,49-3,81	0,54
	SIM	45	1,00	Referência	
Tipo de biópsia	Core biopsy	16	1,73	0,51-5,84	0,37
	Mamotomia	95	1,00	Referência	

^a Presença de carcinoma após excisão cirúrgica, incluindo CDIS, CDI ou CLI; (HR: Hazard Ratio; IC 95%: Intervalo de Confiança 95%)

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo apresenta uma amostragem significativa, mas quando se separam os tipos das lesões epiteliais atípicas, a amostra apesar de apresentar números compatíveis com outras publicações, fica aquém dos maiores estudos da literatura. Apesar disso, nossa amostra apresenta os dados específicos da nossa população, coletadas num grande centro de referência para tratamento de câncer no Brasil.

O caráter retrospectivo do nosso estudo, com perda de alguns dados, devido à ausência de algumas informações no prontuário, acabaram por limitar a análise de algumas variáveis. Outro viés foi, que apesar de todas as lâminas terem sido vistas pela equipe de patologia de uma única instituição, elas não foram sistematicamente revisadas pelos patologistas especialistas em mastologia para realização deste estudo.

Vários estudos sobre AEP, a maioria com amostras pequenas, vêm sendo realizados com o intuito de identificar a incidência real de subestimação e os fatores de risco relacionados com o aparecimento de carcinoma na excisão cirúrgica para que se possa definir o melhor tratamento para essas lesões. Uma revisão sistemática mostrou que quando a AEP está isolada o risco de subestimação é de 9%, mas quando está associada a HDA essa taxa sobe para 20% (VERSCHUUR-MAES et al. 2012).

Na nossa amostra de 55 biópsias, a taxa de subestimação foi de 14,6% quando avaliada AEP isolada, sendo que todas as 8 lesões subestimadas eram CDIS. Quando analisadas todas as AEP, incluindo aquelas associadas a outras lesões atípicas, esta

taxa foi de 15,7%. Apesar da conduta frente às AEP identificadas nas biópsias ser bastante controversa na literatura, nosso estudo sugere que devido à alta taxa de subestimação, não parece segura a conduta conservadora.

Há na literatura 3 estudos com número significativo de casos de AEP isoladas. No primeiro, com 101 biópsias, houve subestimação em 17% dos casos, sendo que 12% foram CDIS, 1% CLI e 4% CT (DE MASCAREL et al. 2007). Já o segundo e com a maior casuística (n=190), encontrou um risco de subestimação de 9,5% e ainda mostrou não haver associação estatisticamente significativa entre parâmetros clínicos e patológicos com o risco de malignidade (BIANCHI et al. 2012). No último estudo (n=104), houve subestimação em 10 (9,6%) casos, sendo 5 CDIS e 5 carcinomas invasivos (KHOUMAIS et al. 2013) (Tabela 13).

Tabela 13 – Estudos sobre AEP isolada avaliando taxas de subestimação da biópsia

Autor	Ano	n	Subestimação (%)
de Mascarel et al.	2007	101	17,0
Bianchi et al.	2012	190	9,5
Khoumais et al.	2013	104	9,6
Total		395	11,4
Presente estudo	2014	55	14,6

Em relação aos principais estudos de neoplasia lobular, SHAH-KHAN et al. (2012) descreveram 101 casos de biópsias, sendo 81 HLA e 20 CLIS, com taxa de subestimação de 1,2% (1 caso de CDIS) para HLA e 5% (1 caso de CDI) para CLIS. Por outro lado, LEWIS et al. (2012) avaliaram 201 casos com 72 HLA e 79 CLIS isolados e encontraram taxas de subestimação de 8% e 19%, respectivamente.

Quando avaliaram a prevalência na amostra mista de 48 biópsias, esta taxa foi de 13%. KARABAKHTSIAN et al. (2007) obtiveram as mesmas taxas de subestimação para HLA isolado (8%) e CLIS isolado (19%) com amostra menor (n=77), e na amostra mista (n=9) a taxa foi de 10%. Portanto, estes dois últimos estudos mostraram que o risco da biópsia por agulha estar subestimada é 2,4 vezes maior no CLIS do que na HLA.

No estudo de HWANG et al. (2008), foi identificada uma taxa de subestimação global de 11% para neoplasias lobulares, sendo 2% (1/48) para HLA 23% (9/39) para CLIS e de 27% (13/49) para HLA + CLIS. No entanto, quando excluídos os casos em que o achado de imagem foi discordante do anatomopatológico da biópsia, a taxa de subestimação passou a 5% e quando excluídos os casos de CLIS pleomórfico ou com necrose, a subestimação foi de apenas 1% (Tabela 14).

Tabela 14 – Estudos sobre HLA e CLIS avaliando taxas de subestimação da biópsia

Autor	Ano	HLA		CLIS	
		n	Subestimação (%)	n	Subestimação (%)
Karabakhtsian et al.	2007	52	8,0	16	19,0
Hwang et al.	2008	48	2,0	39	23,0
Shah-Khan et al.	2012	81	1,2	20	5,0
Lewis et al.	2012	72	8,0	79	19,0
Total		253	4,7	154	18,2
Presente estudo	2014	27	3,7	40	17,5

Na presente série, identificamos uma taxa de apenas 3,7% de subestimação na biópsia para a HLA como lesão principal e que passou a 5,9% quando associada a

outras lesões mais graves. Entretanto, a subestimação foi de 17,5% para CLIS e esta se manteve, quando analisada em conjunto com outras lesões, como a HDA. No entanto, na nossa amostra nem todas as biópsias tinham descrição do subtipo específico e, portanto não foi possível analisar o papel da presença de um subtipo mais agressivo como, por exemplo, o pleomórfico.

Apesar de alguns estudos sugerirem taxas mais baixas de subestimação do CLIS, nossos achados ainda são compatíveis com a indicação de excisão cirúrgica. No entanto, a baixa taxa de subestimação da HLA sugere que neste tipo de lesão, a excisão poderia ser omitida em favor de um acompanhamento rigoroso com exames de imagem associado a farmacoprofilaxia. No estudo NSABP P1, o uso do tamoxifeno em pacientes de alto risco para câncer de mama demonstrou uma redução do risco da ordem de 56% em mulheres com diagnóstico de CLIS e de 86% com diagnóstico de hiperplasia atípica (FISHER et al. 1998). Porém estudos prospectivos e específicos ainda são necessários para corroborar nossa hipótese.

Devido à semelhança dos achados anatomopatológicos, a diferenciação entre HDA e CDIS é quantitativa. Portanto, não é possível garantir que um achado de HDA numa biópsia por agulha com quantidade de material insuficiente não representará um achado de CDIS após EC (SNEIGE et al. 2003).

Há uma grande variação entre as taxas de subestimação quando a lesão estudada é a HDA. Estudos com amostras pequenas, como DOREN et al. (2008) (n=51) e CAPLAIN et al. (2014) (n=53), obtiveram diagnóstico de carcinoma (CDIS ou CDI ou CLI) em 33,2% e 28,0%, respectivamente. Já outros 3 estudos com amostras maiores, ao avaliarem 123, 121 e 114 lesões, acharam taxas de subestimação de 21,1%, 13,2% e 18,0%, respectivamente (EBY et al. 2008;

NGUYEN et al. 2011; MCGHAN et al. 2012). Finalmente, DESHAIES et al. (2011), ao publicarem a maior série da literatura (n=422), também encontraram uma alta taxa de subestimação (31,3%) (Tabela 15).

Tabela 15 – Estudos sobre HDA avaliando taxas de subestimação da biópsia

Autor	Ano	n	Subestimação (%)
Doren et al.	2008	51	33,2
Eby et al.	2008	123	21,1
Nguyen et al.	2011	121	13,2
Deshaies et al.	2011	422	31,3
McGhan et al.	2012	114	18,0
Caplain et al.	2014	53	28,0
Total		884	25,5
Presente estudo	2014	78	24,4

Nós analisamos uma casuística com 78 HDA e obtivemos uma taxa de subestimação de 24,4%. Quando todas as lesões HDA foram avaliadas (n=83), incluindo as associadas à CLIS, a taxa de subestimação teve uma redução (22,9%). Com estes dados, não há dúvida quanto à necessidade de ressecção cirúrgica das lesões tipo HDA de um modo geral. Com o objetivo de estratificar as pacientes em um grupo de alto risco com indicação de intervenção cirúrgica e outro onde não se beneficiariam da cirurgia, o único fator de risco clínico-patológico que se correlacionou com uma maior taxa de subestimação foi a menarca precoce. Contudo, a taxa de subestimação mesmo das pacientes que não tiveram menarca precoce foi de 14,4%, valor ainda alto, que isoladamente não é relevante para estratificar um grupo de pacientes que poderia ser poupada da ressecção cirúrgica. Importante ressaltar que

a variável menarca precoce não se manteve como fator de risco independente para carcinoma na análise multivariada.

Vários parâmetros têm sido estudados como fatores de risco para que possam prever o achado de neoplasia maligna em ressecções cirúrgicas de pacientes com biópsias contendo atipias, e esse foi um dos focos do nosso estudo.

Alguns autores não acharam malignidade residual na cirurgia quando microcalcificações eram totalmente removidas na biópsia. Outros chegaram a taxas tão baixas como 2% quando mais do que 95% dos fragmentos haviam sido removidos com agulhas de 11G e após retirada maior que 14 fragmentos (LIBERMAN et al. 1998). Porém, há relatos que mesmo com a utilização de MMT com a obtenção de mais do que 12 fragmentos, não se conseguiu excluir subestimação na biópsia (LOMOSHITZ et al. 2004).

Na nossa amostra, tanto o número de fragmentos, quanto o tamanho deles não mostrou correlação com a taxa de subestimação. Do mesmo modo, quando houve a ressecção total de microcalcificações, este dado também não mostrou significância estatística para prever uma taxa de erro menor, apesar de que numericamente a taxa de subestimação foi menor quando não havia microcalcificações residuais (19,2% versus 10,7%).

A incidência de carcinoma após excisão cirúrgica de lesões diagnosticadas como HDA na biópsia podem ter uma variação grande, de 11 a 87% quando a biópsia é feita por agulha grossa, mas essa variação pode diminuir bastante quando é realizada por mamotomia (0-38%), indicando uma possível falha na amostragem da CB nesse tipo de lesão, que se assemelha muito ao CDIS na análise anatomopatológica (NGUYEN et al. 2011).

O uso de agulha de mamotomia calibre 11G consegue uma amostragem tecidual 5 vezes maior que a da agulha de 14G da core biopsy, o que aumenta a probabilidade de identificar lesões adjacentes e atingir uma taxa maior de excisão completa na lesão mamográfica, melhorando a acurácia diagnóstica (BERG et al. 1997). DESHAIES et al. (2011), no estudo com a maior amostra de HDA (422 biópsias), encontraram maior taxa de carcinoma após EC quando a biópsia era realizada com agulha de 14G, em comparação com a de 11G (OR = 1,98; IC95% = 1,28-3,07).

Ao analisarmos o tipo de biópsia realizada e o tamanho da agulha na nossa amostra, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o que impossibilitaria a utilização destes fatores de risco para predizer necessidade de ressecção cirúrgica.

MCGHAN et al. (2012) descreveram que a subestimação não pode ser correlacionada apenas com o número de biópsias realizadas ou com o calibre das agulhas. Supõe-se que apesar dessas duas variáveis sozinhas não poderem predizer, o tamanho total da amostra talvez possa ser uma informação útil para decidir sobre a excisão cirúrgica.

ELY et al. (2001) identificaram que o risco de um diagnóstico falso depende mais do tamanho da amostra do que do tamanho do achado na imagem. Mostraram que o diagnóstico estava sempre correto quando não mais do que 2 focos de HDA eram encontrados, no entanto, o falso-negativo poderia chegar a 87% quando 4 ou mais focos estavam presentes.

Apesar de não termos referência em relação ao número de focos encontrados na nossa amostra, o tamanho total das amostras das biópsias não teve relação estatisticamente significativa para predizer o resultado da EC.

Apesar de OYAMA et al. (2000) terem demonstrado que as biópsias com AEP quando ressecadas cirurgicamente, tinham apenas diagnóstico de CDIS de baixo grau, esse dado não foi corroborado no presente estudo.

Em um estudo que incluiu mulheres com alto risco para câncer de mama, das quais 57,6% tinham diagnóstico de lesões atípicas, foi identificado o uso de bebida alcoólica como fator de risco importante para desenvolvimento de câncer de mama naquelas pacientes que tinham atipias (WHIFFEN et al. 2011). Outro estudo, analisando pacientes com biópsia com atipia, não evidenciou aumento do risco para câncer naquelas pacientes com história familiar de câncer de mama (HARTMANN et al. 2014).

DEGNIM et al. (2007) mostraram associação entre idade (<45 anos) e aumento do risco de câncer em pacientes que tinham biópsia com achado de atipia. Contraditoriamente, CHAE et al. (2009) sugeriram aumento do risco de câncer mama nas pacientes com idade maior do que 50 anos e MCGHAN et al. (2012) não encontraram nenhuma mulher com câncer após a EC quando esta tinha menos de 50 anos.

Uma coorte da Mayo Clinic seguiu 698 mulheres com diagnóstico de HDA e HLA na biópsia por um período médio de 12,5 anos e constatou que 143 (20,4%) delas evoluíram com câncer de mama. Além disso, conseguiu-se identificar uma incidência crescente e constante durante o tempo, chegando a 29,0% após 25 anos da biópsia que revelou atipia (HARTMANN et al. 2014).

No nosso estudo não havia um intervalo de tempo suficiente para que se determinasse o risco cumulativo de aparecimento de câncer após a identificação de lesões atípicas na biópsia. No entanto, será possível essa correlação após o acompanhamento mais prolongado das pacientes cujas EC não mostraram câncer.

Importante ressaltar que os achados do presente estudo permitem sugerir que devido à baixa taxa de subestimação após biópsia de HLA, a excisão cirúrgica poderia ser omitida em favor do acompanhamento rigoroso com exames de imagem periódicos associado a farmacoprofilaxia. No caso das demais lesões atípicas, as altas taxas de subestimação não nos permite conduta conservadora, sendo a excisão cirúrgica a conduta mais adequada.

6 CONCLUSÕES

A prevalência global de neoplasia maligna diagnosticada após excisão cirúrgica das lesões atípicas da mama identificadas por biópsia de agulha grossa foi de 17,5%, sendo 14,6% na AEP, 3,7% na HLA, 24,4% na HDA e 17,5% no CLIS.

Nenhuma variável mostrou associação estatisticamente significativa com um maior risco de carcinoma na peça da excisão cirúrgica após a análise multivariada.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. **Am J Surg Pathol** 2007; 31:417-26.

Berg WA, Krebs TL, Campassi C, et al. Evaluation of 14- and 11-gauge directional, vacuum-assisted biopsy probes and 14-gauge biopsy guns in a breast parenchymal model. **Radiology** 1997; 205:203-8.

Bianchi S, Bendinelli B, Castellano I, et al. Morphological parameters of flat epithelial atypia (FEA) in stereotactic vacuum-assisted needle core biopsies do not predict the presença of malignancy on subsequent surgical excision. **Virchows Arch** 2012; 461:405-17

Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. **J Pathol** 2011; 223:307-17.

Caplain A, Drouet Y, Peyron M, et al. Management of patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia by vacuum-assisted core biopsy: a prospective assessment of the guidelines used at our institution. **Am J Surg** 2014; 208:260-7.

Chae BJ, Lee A, Song BJ, Jung SS. Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy. **World J Surg Oncol** 2009; 7:77.

Darvishian F, Singh B, Simsir A, Ye W, Cangiarella JF. Atypia on breast core needle biopsies: reproducibility and significance. **Ann Clin Lab Sci** 2009; 39:270-6

de Mascarel I, Macgrogan G, Mathoulin-Pélissier S, et al. Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications practical considerations about 2.833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. **Virchows Arch** 2007; 451:1-10.

de Mascarel I, Brouste V, Asad-Syed M, Hurtevent G, Macgrogan G. All atypia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy do not need surgical excision. **Mod Pathol** 2011; 24:1198-206.

Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. **J Clin Oncol** 2007; 25:2671-7.

Degnim AC, King TA. Surgical management of high-risk breast lesions. **Surg Clin N Am** 2013; 93:329-40.

Deshaies I, Provencher L, Jacob S, et al. Factors associated with upgrading to malignancy at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. **Breast** 2011; 20:50-5.

Doren E, Hulvat M, Norton J, et al. Predicting cancer on excision of atypical ductal hyperplasia. **Am J Surg** 2008; 195:358-61.

Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. **N Engl J Med** 1985; 312:146-51

Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. Is surgical excision necessary for focal atypical ductal hyperplasia found at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy? **Ann Surg Oncol** 2008; 15:3232-8.

Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. **Am J Surg Pathol** 2001; 25:2017-21.

Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. **Am J Surg Pathol** 2005; 29:534-43.

Fentiman IS. The dilemma of in situ carcinoma of the breast. **Int J Clin Pract** 2001; 55:680-3.

Fisher ER, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast Project P1 study. **J Natl Cancer Inst** 1998; 90:1371-88.

Graesslin O, Antoine M, Chopier J, et al. Histology after lumpectomy in women with epithelial atypia on stereotactic vacuum-assisted breast biopsy. **Eur J Surg Oncol** 2010; 36:170-5.

Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. **Cancer Prev Res (Phila)** 2014; 7:211-7.

Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. **Eur J Surg Oncol** 2011; 37:279-89.

Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. **Mod Pathol** 2008; 21:1208-16.

Jang M, Cho N, Moon WK, Park JS, Seong MH, Park IA. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at sonographically guided core biopsy of the breast. **Am J Roentgenol** 2008; 191:1347-51.

Kabat GC, Jones JG, Olson N, et al. Risk factors for breast cancer in women biopsied for benign disease: a nested case-control study. **Cancer Epidemiol** 2010; 34:34-9.

Karabakhtsian RG, Johnson R, Sumkin J, Dabbs DJ. The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy. **Am J Surg Pathol** 2007;31:717-723.

Khoumais NA, Scaranelo AM, Moshonov H, et al. Incidence of breast cancer in patients with pure flat epithelial atypia diagnosed at core-needle biopsy of the breast. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:133-8.

Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer H, Yang WT. Multidisciplinary considerations in the management of high-risk breast lesions. **Am J Roentgenol** 2012; 198:W132-40.

Lakhani SR, Schnitt SJ, O'Malley F, van de Vijver MJ, Simpson PT, Palacios J. Lobular neoplasia. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJV, editors. **WHO classification of tumours of the breast**. 4th ed. Lyon: IARC; 2012. p.77-80. (WHO Classification of Tumours, n° 4).

Leibl S. Flat epithelial atypia (DIN 1a, atypical columnar change): an underdiagnosed entity very frequently coexisting with lobular neoplasia. **Histopathology** 2007; 50:859-65.

Lerwill MF. Flat epithelial atypia of the breast. **Arch Pathol Lab Med** 2008; 132:615-21.

Lewis JL, Lee DY, Tartter PI. The significance of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:4124-8.

Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. Calcification retrieval at 11-gauge, stereotactic, directional, vacuum-assisted breast biopsy. **Radiology** 1998; 208:251-60.

Lomoshitz FM, Helbich TH, Rudas M, et al. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. **Radiology** 2004; 232:897-903.

McGhan LJ, Pockaj BA, Wasif N, Giurescu ME, McCullough AE, Gray RJ. Atypical ductal hyperplasia on core biopsy: an automatic trigger for excisional biopsy? **Ann Surg Oncol** 2012; 19:3264-9.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativas/2014 incidência de câncer no Brasil: câncer de mama**. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. **Guidelines version. breast cancer screening and diagnosis. Version 1.** Available from: <URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf> [2014 Jun 14].

Nguyen CV, Albarracin CT, Whitman GJ, Lopez A, Sneige N. Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: Considerations for surgical excision. **Ann Surg Oncol** 2011; 18:752-61.

O'Neil M, Madan R, Tawfik OW, Thomas PA, Fan F. Lobular carcinoma in situ/atypical lobular hyperplasia on breast needle biopsies: does it warrant surgical excisional biopsy? A study of 27 cases. **Ann Diagn Pathol** 2010; 14:251-5.

Oyama T, Iijima K, Takei H, et al. Atypical cystic lobule of the breast: an early stage of low-grade ductal carcinoma in-situ. **Breast Cancer** 2000; 7:326-31.

Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Flat epithelial atypia – classification, pathologic features and clinical significance. **Breast Cancer Res** 2003; 5:263-65.

Schnitt SJ, Ellis IO, van de Vijer MJ, et al. Intraductal proliferative lesions. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJV, editors. **WHO classification of tumours of the breast**. 4th ed. Lyon: IARC; 2012. p.81-90. (WHO Classification of Tumours, n° 4).

Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C, Jakub JW, DePeri ER, Glazebrook KN. Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:3131-8.

Sneige N, Lim SC, Whitman GJ, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications considerations for surgical excision. **Am J Clin Pathol** 2003; 119:248-53.

Sudarshan M, Mequerditchian AN, Mesurolle B, Meterissian S. Flat epithelial atipia of the breast: characteristics and behaviors. **Am J Surg** 2011; 201:245-50.

Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, et al. Tumours of the breast: intraductal proliferative lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. **Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs**. Lyon: IARC Press; 2003. p.63-73. (WHO Classification of Tumours, v. 4).

Verschuur-Maes AHJ, van Deurzen CHM, Monninkhof EM, van Diest PJ. Columnar cell lesions on breast needle biopsies: is surgical excision necessary? A systematic review. **Ann Surg** 2012; 255:259-65.

Wagoner MJ, Laronga C, Acs G. Extent and histologic pattern of atypical ductal hyperplasia present on core needle biopsy specimens of the breast can predict ductal carcinoma in situ in subsequent excision. **Am J Clin Pathol** 2009; 131:112-21.

Whiffen A, El-Tamer M, Taback B, Feldman S, Joseph KA. Predictors of breast cancer development in women with atypical ductal hyperplasia and atypical lobular hyperplasia. **Ann Surg Oncol** 2011; 18:463-7.

Anexo 1 - Ficha de Registro de Dados

- 1 RGH: _____
- 2 Nome: _____
- 3 Data de nascimento: ___ / ___ / _____ Idade: _____ anos
- 4 Raça: () 1 Branca () 2 Parda () 3 Amarela () 4 Negra
- 5 Idade da menarca: _____ anos () 1 Precoce (< 12 anos)
() 2 Normal (12-14 anos) () 3 Tardia (≥ 15 anos)
- 6 Idade da menopausa: _____ anos () 1 Precoce (< 40 anos)
() 2 Normal (40-55 anos) () 3 Tardia (> 55 anos)
() 4 Histerectomia precoce () 6 Não se aplica
- 7 Número de gestações: _____
- 8 Idade da primeira gestação: _____ anos () 0 Nuligesta
() 1 Idade ≤ 25 anos () 2 Idade 26-34 anos () 3 Idade ≥ 35 anos
- 9 Amamentação: () 0 NÃO () 1 SIM
- 10 Uso de método anticoncepcional: () 0 NÃO () 1 SIM
- 11 Uso de terapia hormonal: () 0 NÃO () 1 SIM
- 12 IMC: _____ Kg/m² () 1 Eutrófico (< 25)
() 2 Sobrepeso (25-29) () 3 Obeso (≥ 30)
- 13 Atividade física regular: () 0 NÃO () 1 SIM
- 14 Tabagismo: () 0 NÃO () 1 SIM
- 15 Ingestão de bebida alcoólica: () 0 NÃO () 1 SIM
- 16 Biópsia prévia com atipia: () 0 NÃO () 1 SIM
- 17 História familiar de câncer de mama: () 0 NÃO () 1 SIM
- 18 Exame de imagem que indicou a biópsia:
() 1 Ultrassom () 2 Mamografia () 3 Ressonância
- 19 Achado do exame de imagem:
() 1 Assimetria () 2 Microcalcificações () 3 Nódulo
- 20 BI-RADS - Mamografia: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5
- 21 BI-RADS - Ultrassom: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5
- 22 BI-RADS - Ressonância: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

- 23 Tipo de biópsia: () 1 Core biopsy () 2 Mamotomia
- 24 Calibre da agulha: ____ G
- 25 Método que guiou a biópsia: () 1 US () 2 MMG () 3 RNM
- 26 Número de fragmentos extraídos da biópsia: ____
- 27 Tamanho dos fragmentos extraídos da biópsia: _____ cm²
- 28 Calcificações residuais: () 0 NÃO () 1 SIM
- 29 Lado da mama: () 1 Direita () 2 Esquerda
- 30 Resultado anatomopatológico da biópsia:
() 1 AEP () 2 HDA () 3 HLA () 4 CLIS
- 31 Tamanho da excisão cirúrgica: _____ cm²
- 32 Resultado anatomopatológico da excisão cirúrgica:
() 1 AEP () 2 HDA () 3 HLA () 4 CLIS () 5 CDIS
() 6 CLI () 7 CDI () 8 Alterações usuais da mama

Anexo 2 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 13 de março de 2013.

Ao
Dr. Glauco Baiocchi Neto.

Aluno: André Bouzas de Andrade (Mestrado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1737/13

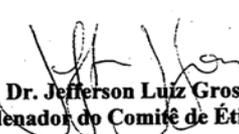
“Avaliação da prevalência de câncer de mama diagnosticado após excisão cirúrgica de lesões atípicas e correlação com fatores de risco”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 22/01/2013, **aprovaram** a realização do protocolo do estudo em referência (Versão 2, datada de 03 de dezembro de 2012) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Mastologia do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Mastologia do Hospital AC Camargo;
- Cronograma do Estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1