

Vera Christina Camargo de Siqueira Ferreira

Microcalcificações amorfas agrupadas na mamografia digital de campo total: correlação anatomopatológica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Dr. Nestor de Barros

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Vera Christina Camargo de Siqueira

Microcalcificações amorfas agrupadas na mamografia digital de campo total :
correlação ana tomopatológica / Vera Christina Camargo de Siqueira Ferreira . --
São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientador: Nestor de Barros.

Descritores: 1.Neoplasias mamárias/diagnóstico 2.Mamografia 3.Mamografia
digital 4.Calcinose 5.Microcalcificações mamárias 6.Valor preditivo positivo
7.Estudos retrospectivos

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Luiz Antonio

Aos meus pais, Cecília Maria e Olavo Augusto

Aos meus filhos, Luiza Christina e Luka

Esta tese também é dedicada à vida. À vida das mães, e por consequência às famílias, importante instituição que une e enriquece valores. Que possamos juntos contribuir para que menos crianças fiquem órfãs de suas mães e menos mães percam suas filhas para o câncer de mama.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Nestor de Barros, por sua sabedoria em valorizar o importante da vida e transmitir tranquilidade nos momentos difíceis.

Aos amigos de tantos anos de convívio, Vera Lúcia Nunes Aguillar, Aron Belfer, Vivian Schivartche, Ana Luisa F. Hanke e Andréa G. Freitas, bem como às técnicas da mamografia, que comigo trabalharam na URP no período de 2006 e 2007 e indiretamente participaram deste trabalho, deixando suas ações e emoções registradas nos laudos mamográficos e das biópsias de fragmento assistidas à vácuo.

Aos médicos solicitantes dos exames mamográficos e das biópsias realizadas, pela confiança e retorno dos seguimentos de suas pacientes.

À Dra. Filomena M. Carvalho, pelo respaldo científico e excelência diagnóstica, com sugestões oportunas.

Aos Drs. Luciano Chala, Vera Lúcia Nunes Aguillar e Filomena M. Carvalho, pelo aprimoramento obtido na qualificação.

À Dra. Ana Paula Torres, pela leitura cuidadosa desta tese, com discussões enriquecedoras.

Ao Dr. José L. Bevilacqua, pela colaboração e auxílio estatístico, com observações importantes.

À amiga Érica Endo, pela ajuda em inúmeros momentos da realização desta tese e um otimismo contagiante.

Aos amigos e colegas de trabalho das equipes de mama do Centro Diagnóstico do Hospital Sírio Libanês, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo por me propiciarem o crescimento contínuo em todos os sentidos.

Ao Silvio Suguino, pela ajuda no levantamento de laudos referentes ao seguimento das pacientes.

Ao Gilson Vieira, pela análise estatística.

Às funcionárias da pós-graduação Elisângela N. Dias e Lia Melo, pela colaboração, sempre que precisei.

Aos funcionários da biblioteca do INRAD e da FMUSP, em especial ao André Luis dos Santos, à Marinalva e à Sueli, pela atenção e dedicação me dispensadas.

Ao Instituto Fleury, pela valorização à pesquisa científica.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 OBJETIVOS | 4 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 6 |
| 3.1 O câncer de mama e o diagnóstico precoce: prevenção e rastreamento | 8 |
| 3.2 A mamografia convencional e a digital no diagnóstico do câncer de mama | 10 |
| 3.3 As microcalcificações amorfas, sua correlação anatomopatológica e a classificação BI-RADS® | 24 |
| 3.4 Biópsias de fragmento de microcalcificações e subestimações | 34 |
| 4 MÉTODOS | 48 |
| 4.1 Pacientes e critérios de inclusão | 49 |
| 4.2 Mamografia digital e laudos mamográficos | 59 |
| 4.3 Biópsia de fragmento assistida à vácuo | 59 |
| 4.4 Anatomopatológico | 60 |
| 4.5 Análise estatística | 62 |
| 5 RESULTADOS | 64 |
| 6 DISCUSSÃO | 70 |
| 7 CONCLUSÕES | 81 |
| 8 ANEXOS | 83 |
| 9 REFERÊNCIAS | 87 |

LISTAS

LISTA DE SIGLAS

| | |
|----------|---|
| ACR | <i>American College of Radiology</i> (Colégio Americano de Radiologia) |
| AEP | atipia epitelial plana |
| BI-RADS® | <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i> |
| CAD | <i>computer-aided diagnosis and detection</i> (auxílio diagnóstico computadorizado) |
| CDIS | carcinoma ductal “in situ” |
| CLIS | carcinoma lobular “in situ” |
| CR | <i>computed radiography</i> |
| DR | <i>direct radiography</i> |
| HDA | hiperplasia ductal atípica |
| HLA | hiperplasia lobular atípica |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| NL | neoplasia lobular |
| URP | Unidade Radiológica Paulista |
| VPP | valor preditivo positivo |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|----|------------------|
| ® | marca registrada |
| cm | centímetro |
| G | gauge |
| mm | milímetro |
| s | segundo |
| vs | “versus” |
| µm | micrómetro |
| < | menor |
| > | maior |
| = | igual |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|---|-----------|
| Tabela 1 - | Comparação das taxas de reconvocação e de detecção do câncer de mama em programas de rastreamento mamográfico, conforme as técnicas convencional e digital | 23 |
| Tabela 2- | Frequência das calcificações amorfas dentre as calcificações suspeitas biopsiadas, seu valor preditivo positivo (VPP) e a porcentagem de hiperplasia ductal atípica (HDA) encontrada | 31 |
| Tabela 3- | Frequência de hiperplasia ductal atípica (HDA) e de subestimação (diagnóstico de câncer) da biópsia de fragmento, conforme o método de biópsia de fragmento realizada, se por pistola automática ou se biópsia de fragmento assistida à vácuo (mamotomia), e o calibre da agulha utilizada, e a porcentagem das pacientes submetidas à ampliação cirúrgica | 45 |
| Tabela 4- | Diagnóstico anatomopatológico (principal e associado) das lesões malignas e das lesões com potencial incerto de malignidade na biópsia de fragmento assistida à vácuo | 68 |
| Tabela 5- | Valor preditivo positivo (VPP) e porcentagem de lesão de risco* encontrada em análise de microcalcificações amorfas agrupadas | 72 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|--|-----------|
| Figura 1 - | Calcificações amorfas agrupadas (contendo apenas morfologia amorfa) | 51 |
| Figura 2 - | Calcificações amorfas agrupadas (contendo morfologia amorfa e puntiforme) | 53 |
| Figura 3 - | Calcificações amorfas agrupadas (em distribuição linear) | 55 |
| Figura 4 - | Fluxograma dos critérios de inclusão para a casuística | 58 |

RESUMO

Ferreira VCCS. *Microcalcificações amorfas agrupadas na mamografia digital de campo total: correlação anatomopatológica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

INTRODUÇÃO: O objetivo deste estudo é determinar a correlação anatomopatológica das calcificações amorfas agrupadas diagnosticadas na mamografia digital de campo total, ou seja, das calcificações suspeitas mais tênues, uma vez que houve aumento da caracterização de calcificações na mamografia digital. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo baseado nos laudos mamográficos classificados como categoria BI-RADS® 4 no primeiro ano de introdução da técnica digital, com análise dos diagnósticos anatomopatológicos das microcalcificações amorfas agrupadas submetidas à biópsia de fragmento assistida à vácuo no serviço. Calculou-se: os achados anatomopatológicos que se associaram ao achado radiológico de microcalcificações amorfas agrupadas e o valor preditivo positivo destas calcificações biopsiadas (VPP 3). **RESULTADOS:** Dos 219 achados por microcalcificações amorfas agrupadas, 78 foram submetidos à biópsia de fragmento assistida à vácuo com seguimento conhecido ou cirurgia subsequente. O diagnóstico anatomopatológico correspondeu a oito (10%) casos malignos, 36 (46%) casos benignos, e 34 (44%) diagnósticos de lesões de risco, das quais oito (10%) do subgrupo cicatriz radiada/lesões papilíferas (sete cicatrizes radiadas e um papiloma) e 26 (33%) do subgrupo atipias/ neoplasias lobulares, correspondendo a 14 (18%) hiperplasias ductais atípicas, quatro (5%) neoplasias lobulares e oito (10%) lesões de células colunares com atipia (atipia epitelial plana). A ampliação cirúrgica foi recomendada para as lesões com potencial incerto de malignidade à biópsia

e realizada em 65% do subgrupo atipias/neoplasias lobulares, com taxa de subestimação nula (0/18). O tempo médio de seguimento das pacientes com diagnóstico benigno ou de lesão de risco foi 22 meses. CONCLUSÃO: Um terço das microcalcificações amorfas agrupadas em mamografia de campo total corresponderam a lesões precursoras representadas pelas atipias (ductais e colunares) e neoplasias lobulares. Essas lesões se associaram às calcificações amorfas agrupadas numa proporção de cerca de 3:1 em relação às lesões malignas, cujo VPP 3 foi 10%.

Descritores: 1.Neoplasias mamárias/diagnóstico 2.Mamografia
3.Mamografia digital 4.Calcinose 5.Microcalcificações mamárias 6.Valor preditivo positivo 7.Estudos retrospectivos

SUMMARY

Ferreira VCCS. *Grouped amorphous microcalcifications in full-field digital mammography: anatomopathologic correlation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2012.

PURPOSE: To determine the anatomopathological correlation of grouped amorphous calcifications (the most tenuous of suspicious calcifications) disclosed on full-field digital mammography, given the enhanced characterization of calcifications provided by digital mammography.

METHODS: A retrospective study of mammographic reports classified as BI-RADS® category 4 at a private diagnostic service specialized in breast imaging was carried out on exams performed during the first year of introducing the digital technique. The investigation entailed analysis of the anatomopathological diagnoses of BI-RADS® category 4 for grouped amorphous microcalcifications submitted to vacuum-assisted breast biopsy (VABB). Anatomopathological findings correlated to this radiological finding were determined and positive predictive value of these calcifications submitted to biopsy (PPV 3) was calculated.

RESULTS: Of the 219 findings of grouped amorphous microcalcifications, 78 were submitted to VABB with known follow-up or subsequent surgery. The anatomopathological results included eight (10%) malignant cases, 36 (46%) benign cases and 34 (44%) diagnoses of high-risk lesions, eight of which belonged to the radial scar/papillary lesion subgroup (seven radial scars and one papilloma) and 26 (33% of all cases) to the atypia/lobular neoplasia subgroup, comprising 14 atypical ductal hyperplasias, four lobular neoplasias and eight flat epithelial atypia. Surgery excision was recommended for lesions with uncertain malignant potential at biopsy and performed in 65% of the atypia/lobular neoplasia subgroup, with an underestimation rate of zero (0/18). Mean follow-up time of patients diagnosed with benign or high-risk lesions was 22 months.

CONCLUSIONS: One-third of grouped amorphous calcifications on full-field digital mammography corresponded to precursory lesions in the form of atypia (ductal and columnar) or lobular neoplasias. These lesions were associated to grouped amorphous calcifications at a ratio of 3:1 compared to malignant lesions, whose PPV 3 was 10%.

Descriptors: Breast neoplasms/diagnostic, Mammography, Digital mammography, Calcinosi, Mammary calcifications, Positive predictive value, Retrospective studies

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais comum entre as mulheres (1, 2). A mamografia permite sua detecção precoce e contribui na redução da mortalidade pela doença (3, 4). Esse benefício foi demonstrado em trabalhos baseados na mamografia convencional (5, 6).

Na última década, a introdução da técnica digital de campo total nos exames mamográficos trouxe vantagens tecnológicas, como o fácil acesso às imagens e à telemedicina, a possibilidade do uso de auxílio diagnóstico computadorizado (CAD - *Computer-aided detection and diagnosis*) e o armazenamento das imagens (7). Estudos comparativos entre as técnicas convencional e digital demonstraram aumento da detecção de microcalcificações (8), do carcinoma ductal “in situ” (CDIS) (8-10) e de carcinomas invasivos detectados por microcalcificações na mamografia digital (10), com subgrupos que se beneficiam do seu uso (11).

Dentre as calcificações suspeitas de malignidade, as microcalcificações amorfas agrupadas correspondem às calcificações suspeitas mais tênues ao exame mamográfico. Provavelmente calcificações antes não visibilizadas pela técnica convencional estejam sendo diagnosticadas e biopsiadas pela técnica digital.

Como já discutido por Hall (12), a preocupação em se evitar cirurgias pelo diagnóstico de lesões que não necessitariam de biópsia e ao mesmo tempo garantir o diagnóstico do câncer em fase inicial, mantendo-se o valor preditivo positivo (VPP) satisfatório, nos impulsionou a realizar este estudo

de correlação anatomopatológica das calcificações amorfas agrupadas diagnosticadas como categoria BI-RADS® 4 pela técnica digital.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- Determinar quais são os achados anatomopatológicos que se associam ao achado radiológico de microcalcificações amorfas agrupadas identificadas na mamografia digital de campo total.

- Determinar qual é o valor preditivo positivo após biópsia (VPP 3) das calcificações amorfas agrupadas identificadas em exames mamográficos digitais de campo total.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A realização da revisão de literatura foi realizada por tópicos independentes, , sem a necessidade da leitura sequencial. São eles:

3.1 O câncer de mama e o diagnóstico precoce: prevenção e rastreamento

Neste tópico referimos a importância do rastreamento mamográfico para a redução da mortalidade por câncer de mama.

3.2 A mamografia convencional e a digital no diagnóstico do câncer de mama

Neste tópico relatamos trabalhos de rastreamento mamográfico populacional comparando a mamografia convencional e a digital.

3.3 As microcalcificações amorfas, sua correlação anatomopatológica e a classificação BI-RADS®

Neste tópico abordamos as calcificações amorfas agrupadas dentre todas as calcificações suspeitas de malignidade e referimos a categoria BI-RADS® relatada para o achado.

3.4 Biópsias de fragmento de microcalcificações e subestimações

Neste tópico revisamos diversos trabalhos referindo as taxas de subestimação de biópsias percutâneas, conforme o tipo de biópsia de fragmento realizada e o calibre da agulha utilizada.

3.1 O câncer de mama e o diagnóstico precoce: prevenção e rastreamento

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Em 2012, esperam-se, para o Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama, com risco estimado de 52 casos a cada 100.000 mulheres (13).

Embora seja considerado um câncer de bom prognóstico, trata-se da maior causa de morte entre as mulheres brasileiras, principalmente na faixa entre 40 e 69 anos, com mais de 11 mil mortes/ano (2007). Isso porque na maioria dos casos a doença é diagnosticada em estádios avançados (14).

O melhor método com ação comprovadamente eficiente como rastreamento é a mamografia de alta resolução. A orientação atual, conforme o Colégio Americano de Radiologia e a Comissão Nacional de Mamografia do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, que deve ser seguida em condições ideais de recursos para a assistência à saúde, é a mamografia anual a partir dos 40 anos de idade (15, 16).

O reconhecimento das mulheres de alto risco, através de heredogramas, testes genéticos, identificação de hiperplasias atípicas por meio de mamografias alteradas e da aplicação mais difundida do modelo de Gail, que calcula a probabilidade da mulher vir a apresentar câncer de mama nos próximos cinco anos e durante toda a vida, contribui para o melhor planejamento das medidas preventivas (17).

Ao lado da quimioprevenção (farmacoterapia), já realizada em alguns casos, o avanço na área de prevenção primária deve se relacionar à engenharia genética, identificando e reparando o DNA lesado das pacientes suscetíveis (17).

Dentre os recursos de prevenção, a mamografia entra como prevenção secundária permitindo o diagnóstico precoce através da detecção de lesões subclínicas como o CDIS e os pequenos carcinomas invasivos, tratando cânceres em estádios de melhor prognóstico (18).

Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, o Canadá, o Reino Unido, a Holanda, a Dinamarca e a Noruega, observa-se aumento da incidência do câncer de mama acompanhado de redução da mortalidade por esse câncer, o que está associado à detecção precoce, por meio da introdução da mamografia para rastreamento, e à oferta de tratamento adequado. Em outros países, como no caso do Brasil, o aumento da incidência tem sido acompanhado do aumento da mortalidade, o que pode ser atribuído, principalmente, a um retardo no diagnóstico e na instituição de terapêutica adequada (3).

Assim, as intervenções, do ponto de vista da Saúde Pública, são direcionadas para a detecção precoce, com a garantia de recursos diagnósticos adequados e o tratamento oportuno (3).

Nos exames de rastreamento, dentre os achados mamográficos suspeitos, o agrupamento de calcificações é achado importante. Segundo Venkatesan et al., as calcificações são responsáveis pelo diagnóstico em

21% de todos os cânceres e em 86% dos CDIS (incluindo-se os cânceres diagnosticados por rastreamento e os decorrentes de exames diagnósticos). No entanto, esses números aumentam para 29% e 96%, respectivamente, quando considerados apenas os exames de rastreamento (19).

3.2 A mamografia convencional e a digital no diagnóstico do câncer de mama

De todos os métodos diagnósticos disponíveis para a detecção de calcificações suspeitas de malignidade, a mamografia continua o mais sensível.

Diversos trabalhos comparativos entre a mamografia convencional e a digital foram realizados na última década.

Segundo Venta et al. a mamografia digital revelou maior número de calcificações agrupadas ($P < 0,0002$), de calcificações espalhadas ($P < 0,0001$) e de nódulos ($P < 0,0005$) que a mamografia convencional, sem diferenças significativas de detecção para distorções arquiteturais ou assimetrias (20).

Vários estudos comparativos de mamografia convencional e digital, baseados em programas de rastreamento populacionais, compararam as taxas de detecção do câncer de mama, as taxas de reconvocação e o VPP nas duas técnicas. Esses estudos, referidos a seguir, são heterogêneos, podendo apresentar diferenças em alguns dos seguintes aspectos: número de exames realizados; idade das mulheres submetidas ao exame; intervalo de rastreamento; tipo de exame incluso, se exame inicial (prevalência) e/ou

de seguimento (incidência); tipo de mamógrafos e estações de trabalhos utilizadas para leitura; uso ou não do auxílio da ferramenta CAD; realização de leitura simples ou dupla das mamografias, podendo ser dupla leitura independente ou não; conhecimento ou não de exames progressos; número de incidências básicas realizadas; tipo de biópsia realizada para avaliação citológica ou histológica; número de médicos envolvidos no estudo e experiência da equipe médica com a leitura de mamografias convencionais e digitais.

As taxas de reconvocação ideais, segundo Yankaskas et al., são entre 4,9 % e 5,5 %, de forma a manter a melhor relação entre a sensibilidade e o VPP. A sensibilidade aumenta com a taxa de reconvocação de até 4,8% (e a partir daí tem pouco acréscimo) e o VPP começa a declinar significativamente com taxas de reconvocação acima de 5,9% (21).

Em 2001, Lewin et al. publicaram estudo realizado com mulheres acima de 40 anos, sem implantes mamários, submetidas a mamografias convencional e digital. Utilizou-se um protótipo de imagem digital da mama toda para teste clínico comparativo dos métodos convencional e digital. Em virtude da dificuldade de remover a grade, todas as incidências com magnificação foram realizadas pela técnica convencional. Não se observou diferença significativa na taxa de detecção do câncer pelas técnicas digital e convencional. O único achado significativo foi menor taxa de reconvocação com a técnica digital que com a convencional (22).

Lewin et al., em 2002, comparando o resultado de rastreamento em

duas instituições, em mulheres acima de 40 anos, confirmaram novamente que não houve diferença significativa ($P > 0,1$) na taxa de detecção do câncer pelas técnicas digital e convencional, com VPP de 3,4% (27/793) e 3,3% (33/1001), respectivamente. Caracterizou-se menor reconvocação com a técnica digital que com a convencional, com significativa menor número de biópsias determinadas na técnica digital ($P < 0,001$), porém sem perda de detecção de câncer. Alguns cânceres foram detectados pelas duas técnicas (18 casos), outros apenas pela convencional (15 cânceres) ou pela digital (sete cânceres). A taxa de detecção do câncer, quando analisada por achado radiológico, mostrou maior detecção por microcalcificações na técnica digital, enquanto a técnica convencional foi superior para distorções arquiteturais. As razões para interpretações discrepantes de câncer entre os métodos foram distribuídas de forma equivalente entre a conspicuidade da lesão, o aspecto da lesão e a interpretação do achado (23).

O estudo de Oslo I, com pacientes de 50 a 69 anos e mamógrafo digital *GE Senographe 2000 D system*, publicado em 2003, também não demonstrou diferença significativa na taxa de detecção do câncer pelas técnicas digital (0,62%) e convencional (0,79%). O rastreamento foi realizado com duas incidências mamográficas das mamas, sem a comparação com exames progressos (pois apenas imagens progressas convencionais estariam disponíveis) e com dupla leitura independente dos exames. A taxa de reconvocação foi maior na técnica digital que na convencional, diferentemente do estudo de Colorado-Massachusetts, de Lewin et al. Concluem que a técnica digital é comparável à técnica convencional em

exames de rastreamento (24).

No trabalho de Oslo II, publicado em 2004, também não se demonstrou diferença significativa na taxa de detecção do câncer pelas técnicas digital e convencional, embora a taxa de detecção na técnica digital (0,83%) tenha sido maior que na convencional (0,54%) nas pacientes de 50 a 69 anos. A taxa de detecção do câncer pela técnica digital (0,27%) e pela convencional (0,22%) foi semelhante na população entre 40 e 49 anos. A taxa de reconvocação foi significativamente maior na técnica digital que na convencional ($P < 0,05$), no entanto o VPP não foi significativamente diferente. Novamente concluem que a técnica digital é comparável à técnica convencional em exames de rastreamento. Este trabalho relatou os tipos de achados mamográficos dos cânceres, sendo eles, respectivamente, nos exames convencionais (73 cânceres) e digitais (44 cânceres): 15% e 25% de nódulo circunscrito, 34% e 32% de nódulo espiculado, 5% e 2% de assimetria, 3% e 2% de distorção, 29% e 32% de microcalcificações e 14% e 7% de densidade associada a microcalcificações. Independente do método, o diagnóstico por microcalcificações foi de quase um terço dos casos (25).

O seguimento, com os resultados finais, do estudo de Oslo I, publicado em 2005, confirmaram a ausência de diferença significativa entre a taxa de detecção do câncer pela técnica digital e pela técnica convencional, após excluírem da estatística os casos de falsos negativos em virtude de posicionamento incorreto. Neste trabalho os autores afirmam que para a maioria dos falsos negativos o tempo de interpretação do exame diferiu do tempo médio (45 s) para mais tempo (erro de decisão, ou seja,

provavelmente o médico suspeitou, mas depois descartou a hipótese de câncer) ou para menos tempo (erro de percepção). Referem que a negligência de grande número de casos positivos de CDIS caracterizados por microcalcificações pode estar relacionada ao curto tempo de leitura, com a não utilização das ferramentas diagnósticas disponíveis (magnificação óptica, janelamento ideal e inversão da imagem). A análise dos falsos negativos demonstrou a importância dos ambientes ideais de leitura, com a utilização sistemática de protocolo de leitura nas estações de trabalho dedicadas (26).

Em 2005, o *DMIST (Digital Mammographic Imaging Screening Trial Investigators Group)* publicou os resultados da comparação entre mamografias convencionais e digitais, estimulado pela baixa sensibilidade da mamografia convencional para as mamas densas. Concluíram que, em toda a população, a acurácia diagnóstica da mamografia digital e a da convencional foram semelhantes, entretanto, a acurácia da mamografia digital foi significativamente maior do que a da mamografia convencional em três subgrupos: nas mulheres com menos de 50 anos de idade ($P = 0,002$), nas mulheres com mamas heterogeneamente densas ou extremamente densas ($P = 0,003$), e nas mulheres na pré-menopausa ou na perimenopausa ($P = 0,002$) (11).

Em 2007, os resultados finais do estudo de Oslo II, baseado em mamografias realizadas entre novembro de 2000 e dezembro de 2001, demonstraram que existe significativa maior detecção de câncer na mamografia digital que na convencional (0,59% vs 0,38%, $P = 0,02$), sendo o

VPP comparável em ambas as técnicas. Os autores referiram que seus resultados foram diferentes dos estudos iniciais provavelmente porque o protocolo escolhido foi diferente: aqui apenas se consideraram as pacientes que compareceram ao rastreamento logo quando do primeiro convite, excluindo-se as que compareceram após reconvocação; as pacientes que foram examinadas fora da unidade de rastreamento, ou seja, no centro de imagem da mama, também foram excluídas para garantir a dupla leitura independente; a data do exame foi utilizada para categorizar as mulheres por faixa etária, ao invés da idade na data da randomização das pacientes; e os médicos que participaram do estudo já estavam mais familiarizados com o método digital (27).

Ainda em 2007, Heddson et al. compararam, retrospectivamente, a mamografia convencional com a mamografia computadorizada CR (*Computed radiography*) e com a digital DR (*Direct radiography*), baseado em dados de base populacional da triagem da unidade de mama do Hospital Helsingborg, na Suécia, de janeiro de 2000 a fevereiro de 2005. Os exames de triagem inicial (prevalência) não foram incluídos. As taxas de detecção do câncer foram 0,31% (81/25.901) para a mamografia convencional, 0,38% (63/16.430) para a mamografia computadorizada CR e 0,49% (48/9.841) para a mamografia digital DR. O índice de reconvocação para a mamografia convencional foi de 1,4%, significativamente maior que o para a mamografia digital DR (1,0%, $P < 0,001$) e que o para a mamografia computadorizada (1,0%, $P < 0,001$). No entanto o VPP foi menor para a convencional (22%) do que para a digital DR (47%; $P < 0,001$) e do que para a mamografia

computadorizada (39%, $P < 0,001$), sugerindo que os radiologistas tiveram mais dificuldades em descartar os achados potencialmente suspeitos na mamografia convencional sem a realização de complementação. Assim, concluem que a mamografia digital, especialmente a DR, é tão boa ou melhor que a convencional: taxa de reconvocação significativamente menor, com VPP e taxa de detecção maiores, na técnica digital (28).

No mesmo ano, na Noruega, Vigeland et al. publicaram a performance da mamografia digital comparada com os dados da mamografia convencional do programa de rastreamento de câncer de mama do país, analisando 18.239 mulheres entre 50 e 69 anos. Constataram menor reconvocação associada à maior VPP na tecnologia digital, porém sem diferenças estatísticas significativas. Concluíram pela não diferença significativa na taxa de reconvocação, no VPP, na detecção dos cânceres como um todo, na relação de cânceres invasivos, na morfologia histológica, no tamanho tumoral e no envolvimento axilar. Caracterizou-se significativa maior taxa de detecção de CDIS (9).

Publicado em 2007, Del Turco et al. realizaram estudo retrospectivo comparando a mamografia digital e a convencional em programa de rastreamento com unidades móveis, baseado em exames realizados em 2004 e 2005. Demonstraram que a taxa de detecção foi maior para a mamografia digital (0,72% vs 0,58%, $P = 0,14$), especialmente para os cânceres diagnosticados por microcalcificações agrupadas (0,26% vs 0,12%, $P = 0,007$), em mulheres jovens (50-59 anos) (0,63% vs 0,42%, $P = 0,09$), e nas mamas densas (1,09% vs 0,53%, $P = 0,24$). A detecção em estádios

mais precoces do câncer (pTis, pTmic, pT1a) foi mais frequente naqueles detectados com a mamografia digital do que nos detectados com a mamografia convencional (41,3% vs 27,3%, $P = 0,06$) (8).

Karssemeijer et al. compararam o rastreamento mamográfico convencional e o digital, com dois anos de intervalo, em mulheres de 50 a 75 anos, nos cinco primeiros anos de introdução da mamografia digital (início em setembro de 2003), incluindo o uso do CAD na última. Este estudo, publicado em 2009, concluiu que a performance da mamografia digital é pelo menos tão boa quanto a da convencional. Diferentemente dos demais estudos anteriormente descritos, este utilizou o sistema digital Selenia, da Hologic/ Lorad. A detecção do CDIS ($P < 0,01$) e de calcificações agrupadas aumentou com a mamografia digital associada ao uso de CAD, bem como aumentou a taxa de reconvocação (de 2,3% no convencional para 4,4%, $P < 0,001$). A detecção do CDIS quase dobrou no primeiro ano do rastreamento. Deve-se levar em consideração que, apesar da taxa de reconvocação da mamografia digital ter sido significativamente maior que a da mamografia convencional, foi menor que as taxas de programas de rastreamento em outros países, uma vez que as taxas usuais na Holanda são menores que nos demais países. A maior taxa de reconvocação foi devida a microcalcificações (aumento de 21,0% a 40,5%), tendo-se observado simultânea redução do VPP para microcalcificações (o que também ocorreu para os demais achados, porém em menores proporções): redução de 31,0% para 15,6% ($P < 0,001$) no exame inicial e de 38,7% para 23,8% nos rastreamentos subsequentes. Questionaram se o VPP teria diminuído em

virtude da aparente maior dificuldade em se interpretar as calcificações no método digital. Os resultados sugeriram que o aumento da detecção pode ser maior no rastreamento inicial (taxa de detecção de 0,77% e 0,62%, respectivamente na mamografia digital e na convencional) do que no seguimento (taxa de detecção de 0,54% e 0,49%, respectivamente na digital e na convencional, sem diferenças significantes), ressaltando que o rastreamento inicial incluiu mulheres mais jovens (idade média no rastreamento inicial de 51 anos contra 62 anos nos rastreamentos de seguimento). Referem, no entanto, que não foi realizada a análise dos detalhes histopatológicos dos cânceres diagnosticados, não se sabendo se foram cânceres de baixo grau, sem efeito na mortalidade do câncer de mama. Por outro lado, a técnica digital dobrou o número de cânceres invasivos detectados apenas por microcalcificações (de 8,1% para 15,8%), demonstrando que o aumento da detecção de microcalcificações é benéfica para a detecção do carcinoma invasivo. Esse trabalho tem a peculiaridade do rastreamento realizado com duas incidências no primeiro exame, seguido de apenas uma incidência no seguimento, da associação do uso da ferramenta CAD e de dupla leitura. O uso do CAD, simultaneamente ao uso da nova tecnologia digital, coloca os dois fatores como potencialmente responsáveis pela maior sensibilidade encontrada (10).

Resultados concordantes com estudos já citados foram obtidos em 2009 por Hambly et al. Os autores realizaram ensaio clínico com a comparação de mamografia convencional e digital na Irlanda. Os mamógrafos digitais utilizados foram Sectra MDM (Sectra), Selenia (Hologic/

Lorad) e GE Essential (GE *Healthcare*). Este foi o primeiro centro nacional da Europa a realizar todas as mamografias com a técnica digital, em abril de 2008 (exames no ensaio de janeiro de 2005 a dezembro de 2007). A mamografia digital resultou na maior taxa de detecção e de reconvocação em mulheres de 50 a 64 anos de idade. A taxa de detecção do câncer pela mamografia digital, para todos os cânceres (invasivos e CDIS) e somente para o CDIS, foi significativamente maior quando representados por microcalcificações (com 0,19% vs 0,13% para todos os cânceres e 0,12% vs 0,07 % para CDIS). O VPP da mamografia convencional e da digital foi comparável. Os resultados deste estudo sugerem que a mamografia digital pode ser facilmente implementada em programas de rastreamento do câncer da mama (29).

Ainda em 2009, Sala et al. compararam dados do rastreamento em mulheres de 50 a 69 anos realizados antes e após a introdução da técnica digital em Barcelona. Não demonstraram diferença estatisticamente significativa na detecção de câncer nos dois grupos (30).

No Reino Unido, em 2009, Vinnicombe et al. compararam a performance da mamografia de campo total em seu programa de rastreamento realizado em mulheres acima dos 50 anos, com intervalo de três anos, através da análise dos filmes impressos, com meta-análise dos trabalhos publicados, concluindo que a detecção no método digital é pelo menos semelhante à pelo método convencional (31).

Vernacchia e Pena, em 2009, realizaram essa comparação nos primeiros anos (de julho de 2004 a agosto de 2008) de introdução da técnica

digital (GE *Senographe*) em pequena comunidade na Califórnia, demonstrando aumento da detecção do câncer (estatisticamente significativa apenas no primeiro ano), e aumento da taxa de reconvocação, a qual persistiu alta e estatisticamente significativa nos anos seguintes (32).

O estudo realizado por Weigel et al., baseado no programa de rastreamento mamográfico digital alemão, analisou exames de outubro de 2005 a agosto de 2008 para avaliar a relevância das calcificações na detecção do câncer de mama invasivo na população submetida ao rastreamento mamográfico com a tecnologia digital. Este trabalho, publicado em 2010, demonstrou que, comparado com os resultados de rastreamento pelo método convencional, o método digital oferece o potencial de aumentar a taxa de cânceres invasivos detectados por calcificação. De todos os tumores diagnosticados, 32% se manifestaram apenas por microcalcificações. Destes, um terço dos tumores malignos detectados foram cânceres invasivos. Eles tendem a ser menores mas não menos agressivos que os cânceres invasivos detectados com base em outros achados. Enquanto o VPP após rastreamento (VPP 1) considerando todos os achados mamográficos foi de 13,7%, o VPP 1 para calcificações foi de 18,5%. Assim, a mamografia digital tem o potencial de aumentar a detecção de cânceres invasivos (33).

Em 2011 Glynn et al. publicaram os resultados de auditoria realizada de 2004 a 2009, em Washington, comparando os efeitos da transição da mamografia convencional para a digital na prática clínica. Observaram um aumento das taxas de reconvocação (6,0% na técnica convencional para

8,5% com a técnica digital, com aumento maior na taxa de reconvocação por calcificação, a qual subiu de 13,8% (convencional) para 23,9% no primeiro ano da técnica digital, passando a 17,9% no segundo ano. Houve também o aumento da detecção do câncer (de 3,3% com a mamografia convencional para 5,3% no primeiro ano da técnica digital, com $P = 0,006$) pelo menos nos dois primeiros anos após a transição do rastreamento da técnica convencional para o rastreamento digital. Os autores caracterizaram significativa redução do VPP após biópsia (VPP 3) nos casos de calcificações, decorrente de maior número de biópsias em calcificações com diagnóstico benigno. Os mesmos sugerem que existe melhor visibilização de calcificações, porém há dificuldade em se caracterizar se o agrupamento é novo, está aumentando ou está estável em relação ao exame progressivo, no qual as calcificações não eram visibilizadas (34).

Na análise dos estudos comparativos das tecnologias digital e convencional, deve-se lembrar que a variabilidade interobservador pode influir nos resultados, como demonstrou o trabalho de Venta et al. Em seu trabalho, a discordância dos achados em exames convencional e digital foi pequena (4%) se comparada a valores de variabilidade interobservadores referidos na literatura (taxas de 15 a 27%) (20).

Na preocupação se a mamografia digital, com o diagnóstico de CDIS, estaria diagnosticando lesões que, se não detectadas e não tratadas, não se tornariam sintomáticas, Duffy et al. compararam, na Suécia, se o aumento da incidência do diagnóstico do CDIS nos primeiros anos do rastreamento seria contrabalaceado pelo menor número de carcinomas invasivos no

futuro. Estimou-se que menos de 5% dos cânceres diagnosticados em exames subsequentes no rastreamento (prevalência) e menos de 1% dos diagnosticados em exames iniciais de rastreamento (incidência) são diagnosticados em excesso. De forma incerta e generalizando, o diagnóstico em excesso seria estimado em 1% nos exames de rastreamento, o que seria um fator mínimo de impacto, necessitando-se de maiores estudos (35).

Evans et al. demonstraram que a detecção do CDIS ajuda na detecção do carcinoma invasivo. O CDIS corresponde a cerca de 20% dos carcinomas diagnosticados por rastreamento e apenas a 5% dos diagnosticados clinicamente. No programa de rastreamento do Reino Unido (NHSBSP - *National Health Service Breast Screening Programme*), a taxa de detecção de CDIS recomendada era de 0,5 a 1,0 por 1.000. As unidades de rastreamento que apresentaram taxas de detecção do CDIS acima do recomendado nas diretrizes do programa também apresentaram taxas de detecção melhores de carcinomas invasivos pequenos (menores que 1,5 cm). Essa proporção foi de um carcinoma invasivo pequeno detectado a mais para cada dois CDIS a mais detectados. Os autores sugerem que não se deva ter um limite superior para a detecção do CDIS, pois para manter a taxa de detecção do CDIS abaixo do valor pré-estabelecido, algumas unidades não reconvocaram pacientes com pequenos grupos de calcificações e com isso poderiam deixar de diagnosticar carcinomas invasivos ainda pequenos (36).

A tabela 1 sintetiza esses estudos comparativos das mamografias digital e convencional nos programas de rastreamento de câncer de mama.

Tabela 1 - Comparação das taxas de reconvocação e de detecção do câncer de mama em programas de rastreamento mamográfico, conforme as técnicas convencional e digital

| Autor | Estudo | Ano | País | Taxa de reconvocação (C vs D) | (P) | Taxa de detecção do câncer (C vs D) | (P) |
|---------------------------------|--------|-------------|---------------|--|---|--|---|
| Lewin et al.(22, 23) | | 2001 e 2002 | EUA | C>D | (< 0,001) | C=D | (NS) |
| Skaane et al. (Oslo I) (24, 26) | | 2003 e 2005 | Suécia | D=C | (NS) | C=D | (NS) |
| Skaane et al. (Oslo II)(25, 27) | | 2004 e 2007 | Suécia | D>C | (< 0,001) | D>C | (0,02) |
| Pisano et al. (DMIST) (11) | | 2005 | EUA Canadá | D=C | (NS) | D>C prémenopausa <50 anos mamas densas | (0,002) (0,002) (0,003) |
| Heddson et al.(28) | | 2007 | Suécia | C>DR C>CR VPP: D>C | (< 0,001) (< 0,001) (0,001) | D DR>C D CR>C | (0,01) (0,22) |
| Del Turco et al.(8) | | 2007 | Itália | D>C todos calcificação 50 – 59a inicial** C>D má técnica | (0,01) (0,000001) (0,009) (0,003) (0,002) | todos pTis,pTmic,pT1a 50 - 59 anos D>C calcificação mama densa | (0,14 NS) (0,06) (0,09) (0,007) (0,24 NS) |
| Vigeland et al.(9) | | 2008 | Noruega | C=D VPP: D>C | (NS) (0,014) | D>C CDIS | (< 0,001) |
| Hambly et al. (INBSP)(29) | | 2009 | Irlanda | D>C | (<0,001) | D>C | (0,01) |
| Karssemeijer et al.(10) | | 2009 | Holanda | D>C | (< 0,001) | D>C CDIS invasivos* | (0,01) (0,01) |
| Sala et al.(30) | | 2009 | Espanha | C >D | (<0,001) | D=C | (NS) |
| Vinnicombe et al.(31) | | 2009 | Reino Unido | D=C | (NS) | D=C | (NS) |
| Vernacchia; Pena (32) | | 2009 | EUA | D>C | (<0,001) | D>C primeiro ano demais anos | (0,01) (0,0052) |
| Karssemeijer et al.(10) | | 2009 | Holanda | D>C | (< 0,001) | D>C CDIS invasivos* | (0,01) (0,01) |
| Glynn et al.(34) | | 2011 | EUA | D>C todos | (<0,0001) | D>C | (0,0061) |

NOTA: NS=não significativo, D=mamografia digital, C=mamografia convencional, P=porcentagem. *carcinomas invasivos diagnosticados por microcalcificações .
** rastreamento inicial.

3.3 As microcalcificações amorfas, sua correlação anatomopatológica e a classificação BI-RADS®

Os principais sinais radiológicos sugestivos do câncer de mama continuam sendo a massa tumoral e as microcalcificações, estas já descritas em 1951, por Leborgne (37).

Em exames mamográficos, microcalcificações agrupadas são indicação frequente de biópsias mamárias (38-42) e se relacionam ao diagnóstico do carcinoma “in situ” (43, 44).

Segundo o *American College of Radiology* (ACR), conforme consta no *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®), em sua quarta edição (2003), as calcificações são divididas conforme a sua morfologia em três categorias: tipicamente benignas, de padrão intermediário e com alta probabilidade de malignidade. A morfologia das calcificações e a sua distribuição, modificador de categoria, determinam a categoria BI-RADS® para o achado mamográfico, com probabilidades diferentes de malignidade. Dentre as categorias do BI-RADS®, as calcificações podem ser BI-RADS® 2 se tipicamente benignas (0% de malignidade), BI-RADS® 3 se provavelmente benignas (até 2% de malignidade), BI-RADS® 4 se suspeitas de malignidade e BI-RADS® 5 se altamente suspeitas de malignidade (igual ou maior que 95% de malignidade) (45).

A categoria BI-RADS® 4 inclui lesões cuja biópsia deve ser considerada pois, apesar de não terem o aspecto tipicamente maligno,

apresentam probabilidade de malignidade. Por incluir grande número de achados mamográficos suspeitos, com VPP para malignidade variando de >2% a 95%, foi subdividida em BI-RADS® 4A, BI-RADS® 4B e BI-RADS® 4C, com crescente maior probabilidade de malignidade: 3 a 10%, 11 a 49% e 50 a 94%, respectivamente (45, 46).

Dentre as calcificações submetidas à biópsia (BI-RADS® 4 e 5), as microcalcificações amorfas são as mais tênues e, segundo a quarta edição do ACR BI-RADS® (2003), entram no espectro das calcificações com suspeita intermediária de malignidade (45). Na quinta edição (2012), conforme aula proferida por Sickles em 2011, as terminologias intermediária e de alta suspeita de malignidade serão abolidas, sendo que essas calcificações permanecem na categoria de calcificações suspeitas (BI-RADS® 4) ¹.

As microcalcificações amorfas são definidas, segundo a edição do BI-RADS® de 2003, como microcalcificações de padrão intermediário de suspeição, cujas diminutas dimensões (menor que 0,5 mm) dificultam a detalhada análise morfológica, geralmente apresentando aspecto arredondado ou floculado (45).

Mesmo o sistema de detecção CAD apresentou menor sensibilidade na detecção das calcificações amorfas que na comparação com a detecção de

¹ Sickles E A. (University of California). *The New (5th) Edition of BI-RADS :Update*. [Class delivered in A practical approach to breast imaging; 2011; Rancho Mirage, CA].

calcificações como um todo (47).

Em 1986, Sickles analisou 300 cânceres de mama não palpáveis demonstrando o espectro dos sinais mamográficos no estágio precoce. Já naquela época, as calcificações foram o achado radiológico principal, representando 42% dos casos, sendo que apenas 23% apresentavam as morfologias linear, curvilínea ou ramificada, características sugestivas de malignidade. Os demais achados foram nódulo (em 39%, dos quais apenas 16% com contorno espiculado) e sinais indiretos (em 20%), representados por distorção arquitetural, assimetria, dilatação ductal isolada ou densidade em desenvolvimento, conforme léxico da época. Portanto 19% (57/300) dos achados mamográficos dos cânceres foram calcificações sem as morfologias linear, curvilínea ou ramificada, ou seja, calcificações não altamente sugestivas de malignidade. Com isso temos que o estudo dessas demais calcificações é importante, pois que representam achado frequente no diagnóstico precoce (48).

Liberman et al., em avaliação prospectiva de achados mamográficos submetidos a análise histopatológica por cirurgia em 1996, calcularam o VPP para malignidade dos achados radiológicos, de forma a orientar a categoria BI-RADS® apropriada. Os maiores VPP se relacionaram a nódulos espiculados (81%), contorno irregular (73%), calcificações lineares (81%) e distribuição segmentar ou linear (74% e 68%, respectivamente). A frequência de carcinoma para as calcificações amorfas foi de 26% (9/35), sendo sete cânceres de distribuição agrupada e dois de distribuição regional. As calcificações amorfas foram incluídas como categoria BI-RADS® 4 (49).

Ferreira, em sua dissertação de mestrado, em 2000, obteve o VPP de 12% para as calcificações amorfas, baseado no resultado anatomopatológico de biópsias excisionais realizadas após localização pré-cirúrgica com fio, de 1996 a 1999. A análise baseou-se em exames mamográficos pela técnica convencional. A morfologia amorfa foi a segunda morfologia mais biopsiada (74/301 casos ou 24,6% dos casos), enquanto a maioria das biópsias foi devido a calcificações pleomórficas (106/301 casos ou 35,2%) (50).

Em virtude da grande variabilidade de condutas adotadas para as calcificações amorfas, com suas taxas de malignidade não bem estabelecidas na literatura, Berg et al. analisaram biópsias recomendadas por microcalcificações amorfas detectadas por mamografia convencional (em três diferentes aparelhos), de julho de 1995 a fevereiro de 2000, não estáveis em 5 anos. O tamanho médio dos agrupamentos foi de 0,4 cm e a idade média das pacientes de 52 anos. Os diagnósticos anatomopatológicos foram realizados por diferentes métodos: biópsia de fragmento por pistola automática e agulha 14 G em 11 casos, biópsia de fragmento assistida à vácuo com agulha 11 G em 102 casos e biópsia cirúrgica (localização pré-operatória, sem biópsia pregressa) em 31 casos. Neste período, 39% das biópsias recomendadas foram por calcificações, das quais 21% foram malignas e 10% (43/442) lesões de alto risco, incluindo 25 casos de hiperplasia ductal atípica (HDA), nove de hiperplasia lobular atípica (HLA) e nove de carcinoma lobular "in situ" (CLIS). Dentre as biópsias por calcificações, 34% (150/442) foram por calcificações amorfas. As

calcificações amorfas corresponderam a 33% (30/91) dos cânceres representados por calcificações e foram consideradas como BI-RADS® 4, com 20% (30/150) de malignidade. As lesões de risco (21 HDA, oito HLA e um CLIS) representaram 20% (30/150) dos diagnósticos por microcalcificações amorfas, enquanto que no grupo das calcificações como um todo esse total foi de 9,7%, ou seja, 84% (21/25) das HDA e 50% (9/18) das neoplasias lobulares (HLA e CLIS) encontradas nas biópsias relacionaram-se aos agrupamentos de calcificações amorfas. Noventa por cento dos cânceres diagnosticados por calcificações amorfas agrupadas foram CDIS, sendo o restante com pequeno componente invasivo (51).

O trabalho de Müller-Schimpfle et al., de 2005, sugeriu a categoria BI-RADS® 3 para as calcificações amorfas em distribuição ovalada e arredondada, só se realizando a biópsia, ou seja, conduta de BI-RADS® 4, nos casos de pacientes de alto risco ou por insistência da paciente. A dificuldade em se distinguir o agrupamento oval ou redondo de um pequeno agrupamento segmentar ou regional contribuiu na opção de se recomendar biópsia em alguns casos. Este trabalho também sugeriu a categoria BI-RADS® 4A quando esta morfologia se apresenta com distribuição regional ou segmentar e a categoria BI-RADS® 5 quando esta morfologia se apresenta com distribuição linear ou ramificada. Das 199 lesões analisadas, apenas seis pacientes de alto risco apresentaram calcificações amorfas distribuídas em agrupamento oval ou redondo e foram submetidas à biópsia, das quais nenhuma teve diagnóstico de carcinoma (52).

Burnside et al. publicaram, em 2007, o VPP de 13% para calcificações

amorfos submetidas à biópsia. As mamografias foram realizadas em mamografia convencional ou digital (*Senographe* 2000). O estudo incluiu 115 mulheres (média de idade de 55,8 anos) que foram submetidas à biópsia. Os resultados de biópsia de fragmento assistida à vácuo (11 G) e de cirurgia após localização pré-operatória, entre novembro de 2001 e outubro de 2002, foram incluídos. O VPP das biópsias realizadas foi de 21,7%. Estratificando-se este valor em relação à morfologia das calcificações, obteve-se: 7%, 13%, 29% e 53% para, respectivamente, calcificações grosseiras heterogêneas, amorfos, pleomórficas e lineares. As lesões de risco encontradas na análise de todas as 115 calcificações foram quatro HDA e dois CLIS. Dessas lesões de risco, quatro foram representadas pelas calcificações amorfos, ou seja, dois terços das lesões de risco se associaram às calcificações amorfos (53).

Shin et al., em 2010, publicaram estudo de 308 agrupamentos de microcalcificações submetidos a biópsias cirúrgicas entre janeiro de 1999 e dezembro de 2005. As mamografias foram realizadas pela técnica convencional. A porcentagem de calcificações de padrão intermediário foi alta: 33% (100/308) foram amorfos, das quais 31% malignas e 8% (8/100) de lesões de alto risco, e outras 33% foram grosseiras heterogêneas. Atribuíram, a essas calcificações intermediárias, a categoria BI-RADS® 4A (11%) se em distribuição regional, BI-RADS® 4B (26%) se agrupadas e BI-RADS® 4C (71%) se em distribuição linear ou ductal, em virtude das taxas de detecção de câncer encontradas. Vinte e seis lesões de alto risco, correspondendo a dois casos de neoplasia lobular (um CLIS e um HLA) e 24

de HDA, foram encontradas nas 308 calcificações submetidas à biópsia, das quais oito nos agrupamentos de calcificações amorfas não tendo sido descrito se foram apenas HDA ou se alguma das neoplasias lobulares (NL) fez parte deste grupo (46).

Bent et al., em 2010, demonstraram os valores de VPP de 13%, 36% e 79% para as categorias do BI-RADS® de 4A, 4B e 4C, respectivamente. Cada descritor de morfologia do BI-RADS® teve seus cálculos de VPP em separado, sendo eles, em ordem decrescente: 70% (16/23) para linear, 28% (14/50) para pleomórfica fina, 20% (2/10) para grosseira heterogênea, 20% (10/51) para amorfa e 0% (0/12) para calcificações tipicamente benignas. As calcificações lineares representaram significativo maior risco de malignidade que as demais. Calcificações pleomórficas, amorfas e grosseiras heterogêneas não demonstraram diferenças significativas de risco de malignidade, sugerindo estarem numa mesma categoria do BI-RADS®. Neste estudo, realizado a partir de biópsias percutâneas entre abril de 2005 e julho de 2006, as calcificações amorfas corresponderam a 35% (51/146) das calcificações estudadas. Este trabalho baseou-se no estudo anatomopatológico de espécimes cirúrgicos ou de biópsias de fragmento assistidas à vácuo com agulha 11 G (de pelo menos 10 fragmentos), realizados em virtude do achado de microcalcificações, em mulheres de 34 a 84 anos. O mamógrafo utilizado foi o Senographe 2000 D (GE *Healthcare*) ou o Selenia (Hologic/ Lorad). As lesões de alto risco - HDA, HLA e CLIS - foram consideradas benignas na análise estatística, tendo sido recomendada cirurgia nos casos em que esse diagnóstico foi em biópsia de

fragmento, considerando-se o resultado final como definitivo. Dos 10 agrupamentos malignos de calcificações amorfas, cinco foram por CDIS e cinco por carcinoma invasivo. Sugeriram a categoria BI-RADS® 4B para as calcificações amorfas ou grosseiras heterogêneas em distribuição agrupada, linear ou segmentar (54).

Assim, o VPP das calcificações amorfas reportado na literatura varia de 13 a 31%, conforme consta na tabela 2 abaixo.

Tabela 2- Frequência das calcificações amorfas dentre as calcificações suspeitas biopsiadas, seu valor preditivo positivo (VPP) e a porcentagem de hiperplasia ductal atípica (HDA) encontrada

| Estudo e data | Frequência (%) | VPP (%) | HDA % | Método e data das mamografias |
|----------------------------|----------------|------------|-------|-------------------------------|
| Liberman et al., 1998 (49) | 35/320(11) | (26) | ... | ...,jan 1996-nov 1996 |
| Ferreira, 2000 (50) | 74/301 (25) | 9/74 (12) | ... | C, 1990-1999 |
| Berg et al., 2001 (51) | 152/442(34) | 30/150(20) | 20 | C, jul 1995-fev 2000 |
| Burnside et al., 2007 (53) | 30/115(26) | 4/30 (13) | 13 | CD, nov 2001-out 2002 |
| Bent et al., 2010 (54) | 51/146 (35) | (20) | ... | D, abr 2005-jul 2006 |
| Shin et al., 2010 (46) | 100/308 (33) | (31) | 8 | C, jan 1999-dez 2005 |

NOTA: C= mamografia convencional, D=mamografia digital.

Na dissertação de mestrado de Ferreira, em 2000, relatou-se que os aspectos mais freqüentes relacionados às calcificações amorfas, malignas ou não, são inerentes à dificuldade diagnóstica das mesmas: calcificações muito tênues, agrupadas, em área de pequeno diâmetro (menor que 1 cm) (50).

Como é descrito na literatura, as categorizações de BI-RADS® e as condutas, no que se refere às calcificações é mais difícil que para os nódulos. Berg et al. avaliaram a variabilidade intraobservadores e interobservadores no uso do léxico do BI-RADS®, e demonstraram que, em

relação às calcificações, o termo amorfo foi o de menor concordância ($kappa = 0,25$), podendo ser descrito como puntiformes ou pleomórficas finas. Neste trabalho, oito de 61 interpretações descreveram calcificações como puntiformes, no entanto as consideraram suspeitas, com recomendação de biópsia, das quais uma confirmou ser CLIS e outra, câncer. Outras sete interpretações de calcificações correspondentes a HDA foram descritas como puntiformes e provavelmente benignas. O VPP da descrição puntiforme foi 1,6% (portanto compatível com BI-RADS® 3) considerando-se apenas os casos malignos e de 15% caso se incluam as lesões de alto risco (52, 55).

A dificuldade em se categorizar as calcificações amorfas agrupadas em BI-RADS® 4 também se dá em virtude da tênue distância das mesmas com calcificações puntiformes agrupadas, estas, categoria BI-RADS® 3. A diferença entre calcificações puntiformes e amorfas, as quais apresentam mesma dimensão, se dá pela percepção do contorno da calcificação, nítido na calcificação puntiforme (45).

Em trabalho publicado em 2004, baseado na mamografia convencional, Nishimura et al. demonstraram que, apesar de relacionadas à detecção de cânceres não palpáveis e da intermediária suspeita de malignidade, há risco do encontro de invasão associada quando o câncer se apresenta como microcalcificações amorfas e puntiformes em 16% (56).

Já Berg et al., em 2001, haviam publicado que, dentre as lesões malignas relacionadas a calcificações amorfas, apenas 2% de todos os

casos de calcificações amorfas do trabalho corresponderam a lesões invasivas (três carcinomas intraductais invasivos de baixo grau, correspondendo a 10 % dos diagnósticos malignos) (51).

Por outro lado, Bent et al., em 2010, em estudo baseado na mamografia digital, referiram que dos 20% (10/51) de casos malignos por calcificações amorfas, cinco em 10 foram invasivos, ou seja, 10% (5/51) das calcificações amorfas corresponderam a lesões invasivas (54).

Recentemente também se relatou a associação das calcificações amorfas agrupadas com a atipia epitelial plana. Um estudo publicado em setembro de 2011 demonstrou que a atipia epitelial plana (AEP), termo introduzido em 2003 pela Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization Working Group on the Pathology and Genetics of Tumors of the Breast*), não apresenta aspecto mamográfico ou ultrassonográfico específico. Ela se diferencia das alterações de células colunares e das hiperplasias de células colunares pela presença de moderada atipia celular e se diferencia da HDA e do CDIS pela presença de atipia arquitetural. Dentre os aspectos mamográficos, a AEP apresentou-se em 61% (20/33) como calcificações, com distribuição agrupada em 70% (14/20) e com a morfologia amorfa em 65% (13/20). Já quando foi representada por lesões na ultrassonografia, apresentou-se em 82% (9/11) como massa, de contorno irregular em 67% (6/9) ou microlobulado em 56%(5/9), e com textura hipoecóica ou complexa em 78% (7/9) (57).

3.4 Biópsias de fragmento de microcalcificações e subestimações

O uso da biópsia de fragmento para lesões mamárias se difundiu, sendo utilizado tanto para nódulos quanto para microcalcificações. Estudos comparando a performance da biópsia percutânea com o resultado anatomopatológico de cirurgia demonstraram a presença de subestimações do câncer de mama. Em 1990, Parker referiu que o calibre insuficiente da agulha, a dificuldade com o uso da estereotaxia e a inexperiência com a técnica contribuíram para as taxas de falsos negativos. A observação dos patologistas foi que com o aumento do calibre da agulha, de 18 G para 16 G e depois para 14 G, o material obtido foi mais consistente e uniforme (58).

O conhecimento das vantagens (menor custo, menor tempo de exame, menor risco potencial de complicações e de alterações estéticas) associado à maior experiência tornou o método da biópsia de fragmento por pistola automática aceitável como alternativa à biópsia cirúrgica (59).

Na década de 90 introduziu-se o método de biópsia de fragmento assistida a vácuo, com superioridade para o diagnóstico em agrupamentos de calcificações, conforme trabalhos mencionados a seguir.

A maioria das publicações pesquisadas refere-se à biópsia de fragmento por pistola automática com agulha 14 G e à biópsia de fragmento assistida à vácuo com agulha de 11 G, a mesma utilizada em nosso trabalho. Deve-se lembrar que existem outros calibres de agulha, tanto para a biópsia de fragmento com pistola automática quanto para o sistema de biópsia de fragmento assistida à vácuo, variando de 18 G a 8 G.

O encontro de lesões precursoras e de alto risco é constante nas estatísticas de biópsias mamárias. Publicações referentes à subestimação de atipias em biópsias de fragmento relacionam-se tanto à biópsia de fragmento por pistola automática quanto à biópsia de fragmento assistida à vácuo e, em sua maioria, têm pequena estatística.

A subestimação do diagnóstico da HDA em biópsia de fragmento por pistola automática 14 G é variada na literatura, com valores que chegam a 56% (9/16) nas correlações fragmento/peça cirúrgica publicadas por Jackman et al. em 1994. A HDA foi o diagnóstico em 4% (19/450) das 450 lesões estudadas por biópsia de fragmento com agulha 14 G enquanto 9,5% (43/450) foram CDIS e 26%, cânceres (60).

Liberman et al., em 1995, obtiveram 52% (11/21 casos) de subestimação de HDA por biópsia de fragmento por pistola automática com agulha 14 G. Dos 21 achados mamográficos relacionados à HDA, 18 foram por calcificações, demonstrando a associação dos achados. É referido que 16% (4/21) das pacientes não foram submetidas à cirurgia, embora esta tenha sido recomendada, seja por opção da mesma e/ou de seu médico (61).

Em relação ao diagnóstico da HDA, Jackman et al., em 1997, concluíram que ela é 2,7% mais diagnosticada com a biópsia assistida à vácuo do que com a biópsia de fragmento, com redução da taxa de subestimação de 48% para 18% (62).

Já Lin et al., em 1998, também com biópsia de fragmento por pistola

automática e agulha 14 G, tiveram 11% (2/18) de subestimação de HDA, sem detecção de carcinoma invasivo. Dos 539 achados submetidos à biópsia, 29% foram por microcalcificações. Das 21 HDA (4% dos exames) diagnosticadas na biópsia por agulha, 38% (8/21) foram por microcalcificações (63).

Jackman et al., em 1999, referiram que a HDA é geralmente subestimada. Sugerem que o controle pós-biópsia benigna se inicie com seis meses, e prossiga por três anos, fazendo-se a rebiópsia sempre que não houver estabilidade da lesão, buscando-se o falso negativo (64).

No mesmo ano, Brem et al. demonstraram 25% de subestimação de HDA por biópsia de fragmento assistida à vácuo com agulha 11G. A HDA foi o diagnóstico em 4,7% (20/422) dos casos submetidos à biópsia de fragmento assistida à vácuo, dos quais 80% (18/20) com achado de microcalcificações e 20% por nódulos. Não se observou correlação entre o número de fragmentos obtidos e a taxa de subestimação. Das pacientes com HDA apenas 80% foram submetidas à ampliação cirúrgica, pois três pacientes se recusaram e outra optou por postergar a cirurgia (65).

Philpotts et al., em 2000, em 158 casos de câncer diagnosticados entre outubro de 1996 e março de 1999, encontraram 15 subestimações por biópsia de fragmento assistida à vácuo com agulha 11 G, sendo seis casos de subestimação de HDA (cinco por microcalcificações e uma por nódulo) e nove de CDIS, estes todos por microcalcificações. A taxa de subestimação

para calcificações foi de 16,3%. As dimensões das lesões subestimadas são semelhantes às demais estudadas (66).

Jackman et al., em 2001, relataram que a subestimação do CDIS foi 1,9 vezes mais frequente quando caracterizado por nódulo ao invés de calcificações, 1,8 vezes mais frequente com o uso da biópsia de fragmento por pistola automática que pela biópsia de fragmento assistida à vácuo (ambas de 14 G) e 1,5 mais frequente quando retirados 10 ou menos fragmentos (67).

Jackman et al., em 2002, tentaram determinar se algumas pacientes com diagnóstico de HDA em biópsias de fragmento assistidas à vácuo poderiam realizar seguimento mamográfico, ao invés de cirurgia. Obtiveram uma taxa de subestimação de 21% com biópsia de fragmento assistida à vácuo com agulha 11 G e concluíram que há redução significativa das taxas de subestimação ($P < 0,02$) se a paciente não possui história pessoal de câncer de mama (16%), se o diâmetro da lesão da lesão for menor que 10 mm (13%) ou se 100% da lesão foi removida (8%). Por outro lado não se demonstraram redução da taxa de subestimação considerando-se a menor idade da paciente ao diagnóstico, a história familiar negativa para câncer de mama, a presença de calcificações nas lesões, a menor categoria BI-RADS®, o menor número de fragmentos ou a ausência de outra biópsia com diagnóstico de alto risco histológico. Porém, apesar de sua taxa de subestimação para calcificações ter sido menor que para nódulos, como mesmo nos subgrupos de pacientes nos quais se observou redução das taxas de subestimação estas tenham se mantido acima de 2%, não sugerem

o seguimento mamográfico em seis meses ao invés da cirurgia (68).

Neste mesmo trabalho questionam, ainda, que o diagnóstico de HDA em biópsia cirúrgica não determina rebiópsia enquanto a ressecção cirúrgica é sempre recomendada para os casos de diagnóstico por biópsias percutâneas. Comentam que, se a HDA diagnosticada em margem de cirurgia fosse rebiópsiada, provavelmente haveria uma porcentagem com diagnóstico de carcinoma, pois existem 2,0% de falsos negativos nas biópsias cirúrgicas diagnósticas e que, quando do diagnóstico de CDIS em cirurgia, ao se realizar a cirurgia terapêutica, existe subestimação de invasão em 11%. Como não existe a recomendação de ampliação de margens cirúrgicas quando do diagnóstico de HDA nesta topografia, afirmam que as taxas de subestimação de HDA em cirurgia são desconhecidas (68).

Apesteguía et al., em 2002, obtiveram 10,8% (14/130) de atipias em biópsias assistidas à vácuo. A subestimação, na comparação com resultado da ampliação cirúrgica, foi de 7,1% (1/14) (69).

Müller-Schimpfle et al. em 2005 obtiveram 22% (2/9) de subestimação de HDA em CDIS em biópsia de fragmento assistida à vácuo com agulha 11G (52).

Eby et al. (2008) identificaram 14,2% (141/991) de HDA em 991 lesões submetidas à biópsia de fragmento assistida à vácuo com agulhas 11 G e 9 G. Na tentativa de determinar quais pacientes poderiam prescindir da cirurgia, calcularam-se a taxa de subestimação da HDA subdividindo-as em 3 grupos, conforme relatórios de patologia, com os seguintes resultados:

12,5% (7/56) por HDA focal, 44,4% por HDA com suspeita para CDIS (8/18) e 22,4% por HDA sem outros dados referidos (11/49). Concluíram pela necessidade de ampliação cirúrgica inclusive para o grupo de HDA focal (70).

No ano seguinte, na mesma casuística do trabalho acima, relataram taxa de subestimação de HDA de 21,1% (26/123), sem diferenças significativas em relação ao calibre da agulha utilizada, se 11 G ou 9 G (20,4% vs 21,6%, respectivamente), tendo sido retirado uma média semelhante de fragmentos. O esperado era que, com mesmo número de fragmentos, porém com maior calibre da agulha, a taxa de subestimação fosse menor. Também referiram que a alta taxa de HDA (14,2%) poderia estar relacionada a diferenças regionais de incidência do câncer de mama, uma vez que a população em estudo foi da região de Seattle-Puget Sound, a de maior incidência da doença, conforme estudos epidemiológicos do país (71).

Esses resultados concordaram com Lourenço et al. que, em 2007, também concluíram pela taxa de subestimação independente do calibre da agulha utilizada na biópsia de fragmento assistida à vácuo, se 11 G ou 9 G, porém com a média de fragmentos de oito e sete, respectivamente. Diferentemente, a porcentagem de HDA dentre as lesões submetidas à biópsia foi de 3,8% (46/1223) e 2,2% (27/1223), respectivamente para 11 G e 9 G (72).

Por outro lado, Jackman et al., em 2009, demonstraram que a taxa de falso negativo da biópsia de fragmento assistida a vácuo é menor com o uso de agulha 11 G ao invés de com a agulha 14 G (0,45% vs 4,4%, $P = 0,019$) e que é significativamente relacionada aos achados dos espécimes radiológicos com ou sem calcificações (0,67% vs 25%, $P = 0,039$), mas não foi significativamente relacionado ao tipo de lesão (73).

Sangramento abundante foi fator significativo para a não retirada das calcificações na biópsia de fragmento assistida à vácuo com agulha 11 G, se comparado com o procedimento com a agulha 14 G (74).

Além da taxa de falso negativo em biópsia à vácuo com agulha 11 G ser menor que na biópsia de fragmento por pistola automática, também é semelhante à taxa de falso negativo em biópsia cirúrgica com localização pré-operatória de mama, relatado como 2,0% no estudo de Jackman et al., de 1997 (75).

Da mesma forma, Lee et al. demonstraram não haver diferenças significantes da subestimação de invasão no CDIS quando o diagnóstico inicial foi por biópsia percutânea ou por biópsia cirúrgica (11 % em seu trabalho) (76).

Burbank (1997) comparou a biópsia de fragmento com pistola automática e a biópsia de fragmento assistida à vácuo e encontrou significativo menor número de subestimações com o método à vácuo, sem aumento da incidência de complicações clínicas ou aparecimento de lesões pós-biópsia. Enquanto a subestimação de HDA para câncer foi de 44 %,

correspondendo a 8/18 lesões, com a realização de biópsia de fragmento por pistola automática, nenhuma das oito lesões com diagnóstico de HDA na biópsia de fragmento assistida à vácuo mudou de diagnóstico à cirurgia ($P = 0,03$). A média de fragmentos obtidos nas biópsias com resultado de HDA foi de 27, se realizada a biópsia assistida à vácuo, e 17, se realizada a biópsia de fragmento com pistola automática. O mesmo ocorreu na subestimação do CDIS para doença invasiva (9/ 55 lesões ou 16%), enquanto nenhuma das 32 lesões diagnosticadas com CDIS pela biópsia assistida a vácuo foi diagnosticada como carcinoma invasivo à cirurgia ($P = 0,02$). Apesar do número de fragmentos obtidos na biópsia por fragmento ter sido grande, a redução da subestimação não foi tão grande. Os autores referem que a diferença significativa da subestimação deveu-se à mudança do método de biópsia, uma vez que o calibre foi mantido nos dois métodos (houve também maior número de fragmentos). A qualidade dos fragmentos na biópsia à vácuo é melhor. Quatro fatores são relacionados à melhoria do desempenho da biópsia de fragmento assistida à vácuo: facilidade de obtenção de maior número de fragmentos, maior peso médio da amostragem, maior porcentagem de tecido mamário do que coágulo por espécime e aquisições contíguas (ou quase contíguas) do tecido mamário (77).

Kohr et al. (2010) demonstraram que a taxa de subestimação de biópsia de fragmento assistida à vácuo com diagnóstico de HDA é alta quando três ou mais focos estão presentes, mas que a excisão cirúrgica deve ser realizada mesmo quando há menor envolvimento de focos e com a

ressecção total das calcificações radiologicamente visíveis, pois, mesmo nesses casos, a taxa de subestimação foi de 12% (78).

Liberman et al. constataram que a não retirada de todas as calcificações por biópsia assistida à vácuo (11 G) foi significativamente maior para calcificações amorfas (21% vs 3%, $P < 0,03$), bem como para lesões menores que 0,5 cm (12% vs 1%, $P = 0,03$), bem como quando a biópsia foi realizada com a agulha já disparada fora da mama (12% vs 1%, $P = 0,02$) (79).

Liberman et al. também referem que a retirada de toda a lesão se associa a taxas significativamente menores de discordância entre achados radiológicos e anatomopatológicos e de subestimação do CDIS para carcinoma invasivo (de 20,0% para 6,8%). Em contrapartida, esse mesmo estudo não demonstrou outras vantagens ou desvantagens pela retirada de toda lesão, nem mesmo a redução significativa da subestimação da HDA para o CDIS, que foi de 31,1% para 18,8% (80).

O trabalho de Pfarl, em 2002, voltado para a cálculo da taxa de falso negativo da biópsia de fragmento assistida à vácuo com 11G, demonstrou que todos os falsos negativos puderam ser retrospectivamente identificados pela falta de amostragem de calcificações nos fragmentos, pela necessidade de aprofundar o estudo do embocado de parafina e/ou pela discordância radio-anatomopatológica e que a experiência do radiologista diminuiu significativamente a taxa de falso negativo (10,0% vs 0,6%, $P = 0,002$, considerando-se o grupo de menor experiência como aqueles que realizaram até 15 procedimentos prévios). Do total de 17 HDA

caracterizadas na biópsia de fragmento, 35,3% (6/17) foram subestimados. Dos 318 casos analisados, 52,2% foram por microcalcificações (166 casos), sendo que, dos sete falsos negativos, quatro foram por microcalcificações, dos quais apenas um por microcalcificações amorfas. Neste caso, não havia sido realizada a confirmação da retirada das microcalcificações em radiografia dos fragmentos e não foram encontradas calcificações na análise anatomopatológica (81).

A associação da ressonância magnética pode ser útil quando se pretende selecionar pacientes com diagnóstico de lesões de maior risco em biópsia de fragmento a serem seguidos ao invés de serem submetidos à ampliação cirúrgica. O estudo realizado na universidade de Roma, por Pediconi et al., entre fevereiro de 2007 a outubro de 2009, mostrou alto valor preditivo negativo (96%, ou seja, 22 de 23 lesões) da ressonância magnética realizada no controle precoce pós-biópsia de fragmento com agulha 14 G realizada guiada por ultrassonografia (portanto de lesões visíveis ao método) com diagnóstico de lesões intermediárias, concluindo que o seguimento pode ser uma opção nos casos sem realces suspeitos. A ressonância magnética foi realizada num intervalo entre uma a três semanas da biópsia. Dentre as lesões intermediárias, que incluem HDA, HLA, CLIS, lesão papilífera, lesão esclerosante radial, lesão fibroepitelial, lesão *mucocele-like*, e lesão de células colunares, apenas as duas últimas não foram incluídas neste estudo. O trabalho conclui que, nos casos de realce não suspeito ou na ausência de realce na ressonância magnética de mama, o acompanhamento, ao invés de biópsia cirúrgica, pode ser considerado,

apesar do potencial maligno de parte dessas lesões e do risco aumentado de associação com malignidade no tecido adjacente (82).

As taxas de incidência e de subestimação da HDA (para carcinoma) referidas na literatura em biópsias percutâneas realizadas por diversos achados de imagem são variadas. Estes dados são referidos na tabela 3. Conforme o método escolhido e o calibre da agulha, temos as seguintes porcentagens de subestimação: de 11 a 58% para biópsia de fragmento por agulha grossa (média de 44%), de 0 a 39% para biópsia assistida à vácuo com agulha 14 G (média de 24%), de 10 a 35% para biópsia assistida à vácuo com agulha 11 G (média de 19%) e de 22 a 30% para biópsia assistida à vácuo com agulha 9 G (média de 26%). Apesar de conhecida a existência de subestimação, nem todas pacientes com diagnóstico de lesões de alto risco na biópsia de fragmento fizeram a ampliação cirúrgica, com ampliações cirúrgicas variando de 63 a 100% dos casos.

Tabela 3- Frequência de hiperplasia ductal atípica (HDA) e de subestimação (diagnóstico de câncer) da biópsia de fragmento, conforme o método de biópsia de fragmento realizada, se por pistola automática ou se biópsia de fragmento assistida à vácuo (mamotomia), e o calibre da agulha utilizada, e a porcentagem das pacientes submetidas à ampliação cirúrgica

| Estudo, data de publicação | Frequência de HDA N (%) | Porcentagem de subestimação de HDA na biópsia percutânea, conforme o método N (%) | | | | Pacientes submetidos à cirurgia N (%) |
|----------------------------|----------------------------|---|----------------------------|------------------|----|--|
| | | Pistola 14G | 14G | Mamotomia 11G | 9G | |
| Jackman et al., 1994 (60) | 19/450 (4) | 9 (6 DCIS, 3 IC)/16 (56) | - | - | - | 18/19 (95) |
| Liberman et al., 1995 (61) | 25/264 (9) | 11 (8 DCIS, 3 IC)/21 (52) | - | - | - | 21/25 (84) |
| Tocino et al., 1996 (83) | 18/358 (5) | 9 (5 DCIS, 4 IC)/18 (50) | - | - | - | 18/18 (100) |
| Nguyen et al., 1996 (84) | 13/431 (3) | 4 (4 NA)/13 (31) | - | - | - | 13/13 (100) |
| Burbank, 1997 (77) | 26/868 (3) | 8 (8 NA)/18 (44) | 0/8 (0) | - | - | 26/26 (100) |
| Lee et al., 1997 (85) | 17/405 (4) | 5 (2 DCIS, 3 IC)/15 (33) | - | - | - | 15/17 (88) |
| Liberman et al., 1997 (86) | 41/442 (9) | 20 (16 DCIS, 4 IC)/37 (54) | - | - | - | 37/41 (90) |
| Moore et al., 1997 (87) | 23/510 (5) | 7 (7 DCIS)/21 (33) | - | - | - | 21/23 (91) |
| Gadzala et al., 1997 (88) | 39/900 (4) | 17 (13 DCIS, 4 IC)/36 (47) | - | - | - | 36/39 (92) |
| Jackman et al., 1997 (62) | 143/3 493 (4) | 26 (18 DCIS, 8 IC)/54 (48) | 13 (10 DCIS, 3 IC)/74 (18) | - | - | 128/143 (89) |
| Brown et al., 1998 (89) | 38/893 (4) | 12 (11 DCIS, 1 IC)/33 (36) | - | - | - | 33/38 (87) |
| Meyer et al., 1998 (90) | 18/1 032 (2) | 10 (7 DCIS, 3 IC)/18 (56) | - | - | - | 18/18 (100) |
| Lin et al., 1998 (63) | 21/539 (4) | 2 (2 DCIS)/18 (11) | - | - | - | 18/21 (86) |
| Fuhrman et al., 1998 (91) | 67/1 440 (5) | 34 (24 DCIS, 10 IC)/63 (54) | - | - | - | 63/67 (94) |

continua

continuação

Tabela 3- Frequência de hiperplasia ductal atípica (HDA) e de subestimação (diagnóstico de câncer) da biópsia de fragmento, conforme o método de biópsia de fragmento realizada, se por pistola automática ou se biópsia de fragmento assistida à vácuo (mamotomia), e o calibre da agulha utilizada, e a porcentagem das pacientes submetidas à ampliação cirúrgica

| Estudo, data de publicação | Frequência de HDA N (%) | Porcentagem de subestimação de HDA na biópsia percutânea, conforme o método N (%) | | | | Pacientes submetidos à cirurgia N (%) |
|-------------------------------|----------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|----|--|
| | | Pistola 14G | 14G | Mamotomia 11G | 9G | |
| Liberman et al., 1998 (79) | 12/112 (11) | - | - | 1 (1 DCIS)/10 (10) | - | 10/12 (83) |
| Jackman et al., 1999 (64) | 25/483 (5) | 14 (9 DCIS, 5 IC)/24 (58) | - | - | - | 24/25 (96) |
| Brem et al., 1999 (65) | 20/422 (5) | - | - | 4 (2 DCIS, 2 IC)/16 (25) | - | 16/20 (80) |
| Meyer et al., 1999(92) | 51/1 836 (3) | 10 (7 DCIS, 3 IC)/18 (56) | 9 (7 DCIS, 2 IC)/24 (38) | 1 (1 DCIS)/9 (11) | - | 51/51 (100) |
| Burak et al., 2000 (93) | 43/851 (5) | - | - | 5 (1 DCIS, 4 IC)/40 (13) | - | 40/43 (93) |
| Philpotts et al., 2000 (66) | 26/753 (3) | - | - | 6 (5DCIS, 1CI)/26 (23) | - | 26/26 (100) |
| O'Hea; Tornos, 2000 (94) | 27/590 (5) | 6 (4 DCIS, 2 IC)/19 (32) | - | - | - | 19/27 (70) |
| Adrales et al., 2000 (95) | 90/1 081 (8) | - | - | 9 (7 DCIS, 2 IC)/62 (15) | - | 62/90 (69) |
| Darling et al., 2000 (96) | 148/3 873 (4) | 11 (8 DCIS, 3 IC)/25 (44) | 11 (8 DCIS, 3 IC)/28 (39) | 16 (11 DCIS, 5 IC)/86 (19) | - | 139/148 (94) |
| Cangierella et al., 2001 (97) | 10/160 (6) | - | - | 2 (2 DCIS)/8 (25) | - | 8/10 (80) |
| Lai et al., 2001 (98) | 19/673 (3) | - | - | 2 (2 NA)/12 (17) | - | 12/19 (63) |
| Jackman et al., 2002 (68) | 131/1 964 (7) | - | - | 22 (19 DCIS, 3 IC)/104 (21) | - | 104/131 (79) |
| Rao et al., 2002 (99) | ND | - | - | 11/31 (35) | - | 31 |

continua

conclusão

Tabela 3- Frequência de hiperplasia ductal atípica (HDA) e de subestimação (diagnóstico de câncer) da biópsia de fragmento, conforme o método de biópsia de fragmento realizada, se por pistola automática ou se biópsia de fragmento assistida à vácuo (mamotomia), e o calibre da agulha utilizada, e a porcentagem das pacientes submetidas à ampliação cirúrgica

| Estudo, data de publicação | Frequência de HDA N (%) | Porcentagem de subestimação de HDA na biópsia percutânea, conforme o método N (%) | | | | Pacientes submetidos à cirurgia N (%) |
|-------------------------------|----------------------------|---|-----|------------------|------------|--|
| | | Pistola 14G | 14G | Mamotomia 11G | 9G | |
| Pandelidis et al., 2003 (100) | 37/1 341 (3) - | - | - | 5/35 (14) | - | 35/37 (95) |
| Winchester et al., 2003 (101) | 77/1 750 (4) - | - | - | 11/65 (17) | - | 65/77 (84) |
| Sohn et al., 2007 (102) | 88/4 579 (2) - | - | - | 14/78 (18) | - | 78/88 (89) |
| Lourenco et al., 2007 (72) | 95/1 223 (8) - | - | - | 13/46 (28) | 8/27 (30) | 73/95 (77) |
| Eby et al., 2009 (70) | 141/991 (14) | - | - | 10/49 (20) | 16/74 (22) | 123/141 (87) |

NOTA: ND = não disponível.

4 MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fleury (grupo do qual a URP Diagnósticos Médicos pertencia) em 08/12/2008 sob o número de projeto 2008/052, com posterior ciência pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 19/12/2008 sob o número de projeto 1098/08 e registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número FR 2248048 (Anexo 1). Por tratar-se de estudo retrospectivo, a solicitação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensada (Anexo 2).

4.1 Pacientes e critérios de inclusão

O estudo baseou-se na análise retrospectiva dos laudos mamográficos classificados como categoria 4 do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS® 4) (n=584) no primeiro ano de implantação do sistema digital em centro diagnóstico privado em São Paulo, a URP (Unidade Radiológica Paulista) Diagnósticos Médicos, correspondendo aos anos 2006 em uma unidade e 2007 na outra unidade.

Pacientes com dois laudos mamográficos no período (n=15), porém sem a realização de investigação após a primeira mamografia, com o mesmo achado radiológico BI-RADS® 4, foram consideradas como apenas uma mamografia, sendo a outra descartada, para evitar duplicidade de achados analisados.

Laudos mamográficos com achados BI-RADS® 4 bilaterais (n=20) foram considerados como dois achados, porém foram sinalizados como pacientes com achados bilaterais.

Assim, totalizaram 589 achados radiológicos BI-RADS® 4 (em 579 pacientes).

Optou-se pela análise da categoria BI-RADS® 4, pois as microcalcificações amorfas eram interpretadas, em nosso serviço, como BI-RADS® 4, independente de sua distribuição. Eventuais descrições de calcificações amorfas agrupadas que possam ter sido referidas como outras categorias de BI-RADS® não foram inclusas nesta análise.

Dentre todos esses achados BI-RADS® 4 selecionaram-se aqueles com achado mamográfico de calcificações agrupadas sem outros achados suspeitos associados (como nódulo, assimetria ou distorção) (n=404) e, neste grupo, os achados de microcalcificações amorfas agrupadas (n=219), objeto de nosso trabalho.

Foram considerados como agrupamentos de calcificações amorfas aqueles que incluíam, na sua descrição, apenas calcificações amorfas (Figura 1) e aqueles de calcificações amorfas associadas a calcificações de menor suspeita de malignidade, ou seja, calcificações puntiformes (25 dos 78 casos) (Figura 2). Esta forma de nomear os agrupamentos, baseando-se a conduta na calcificação mais suspeita, aumenta a sensibilidade, conforme estudado por Ferreira (50).

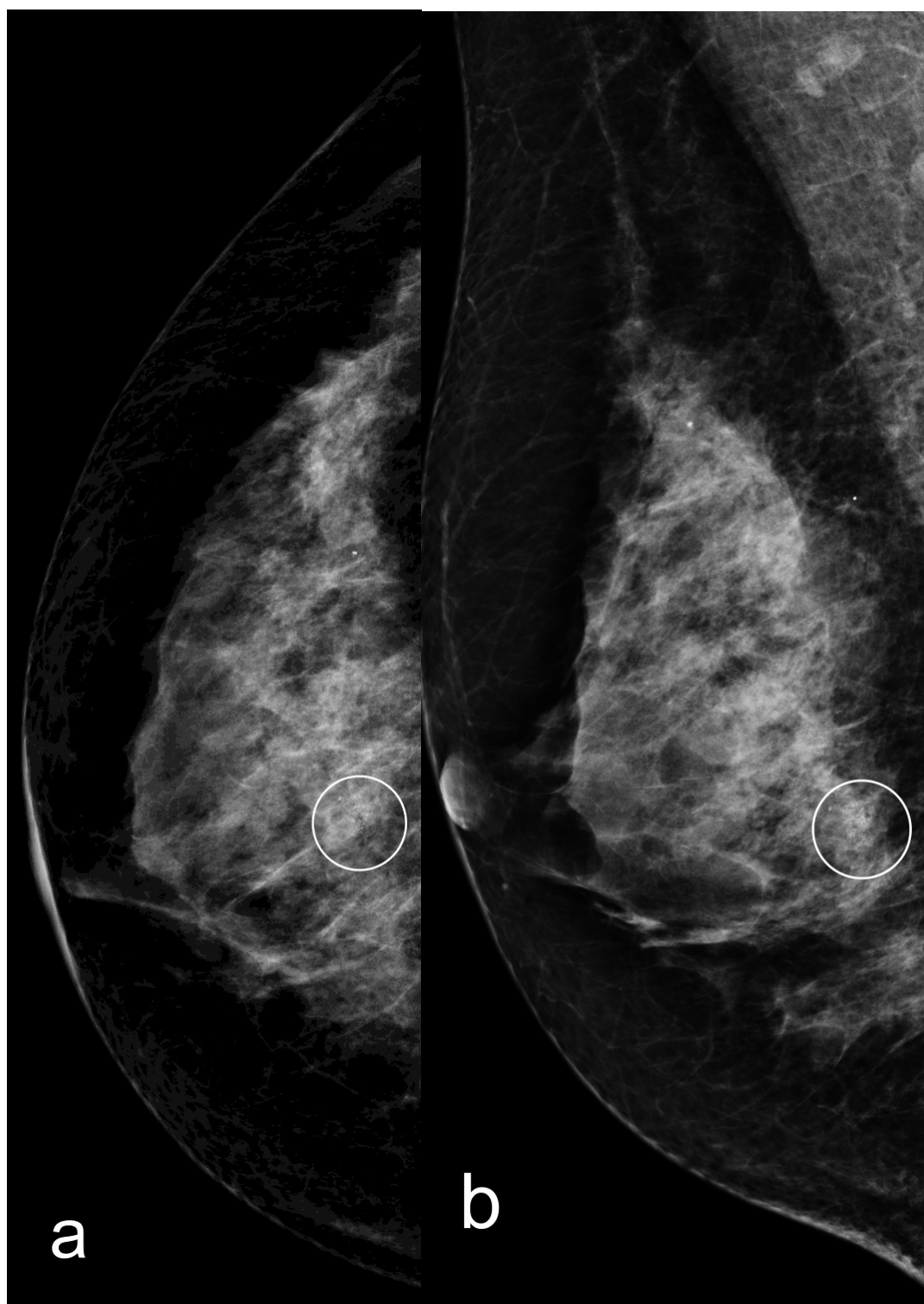


Figura 1 - Agrupamento de calcificações amorfas, correspondendo a carcinoma ductal "in situ". a) incidência crânio-caudal b) incidência médio-lateral oblíqua c) incidência crânio-caudal com magnificação d) incidência perfil com magnificação.

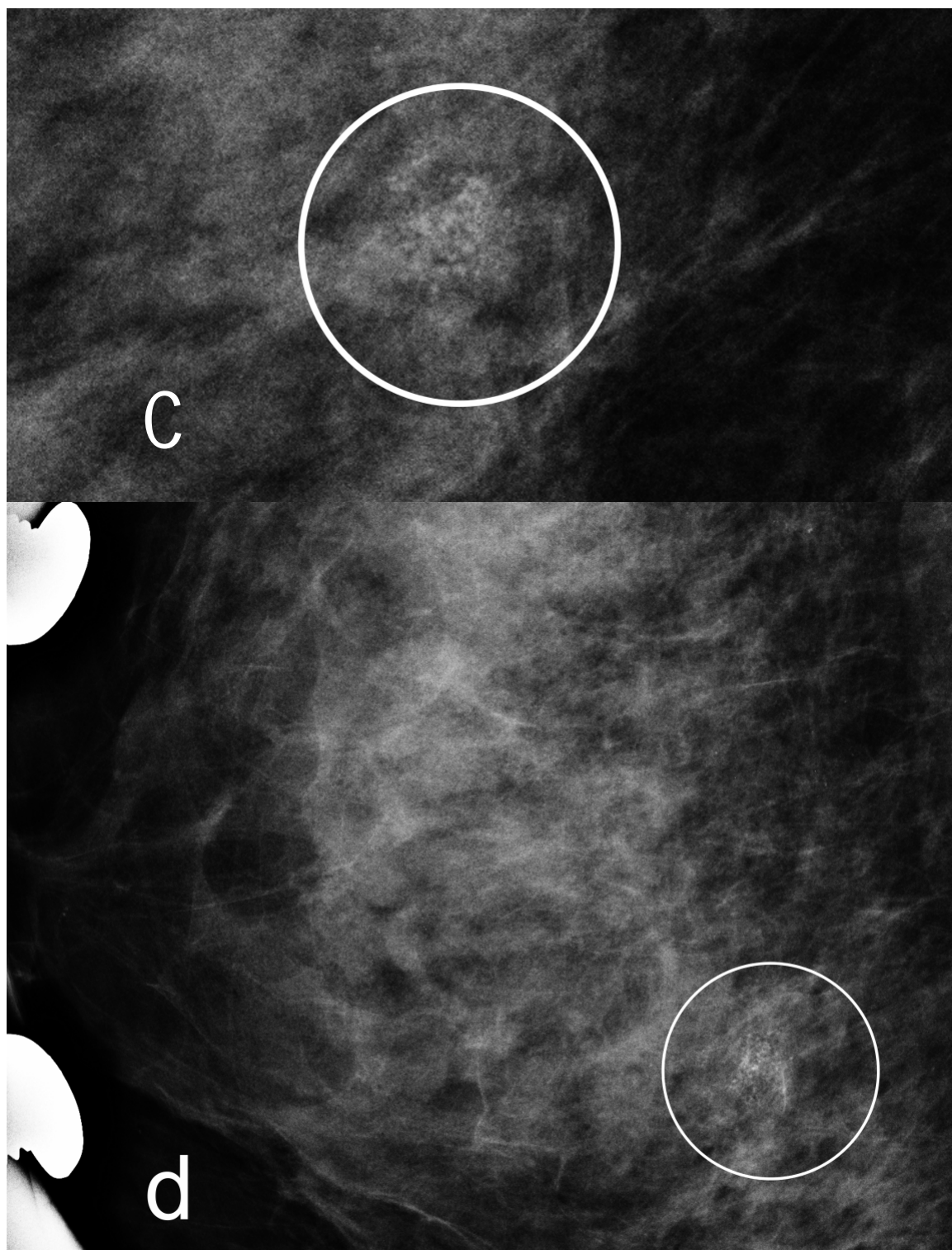


Figura 1 - Agrupamento de calcificações amorfas, correspondendo a carcinoma ductal "in situ". a) incidência crânio-caudal b) incidência médio-lateral oblíqua c) incidência crânio-caudal com magnificação d) incidência perfil com magnificação.

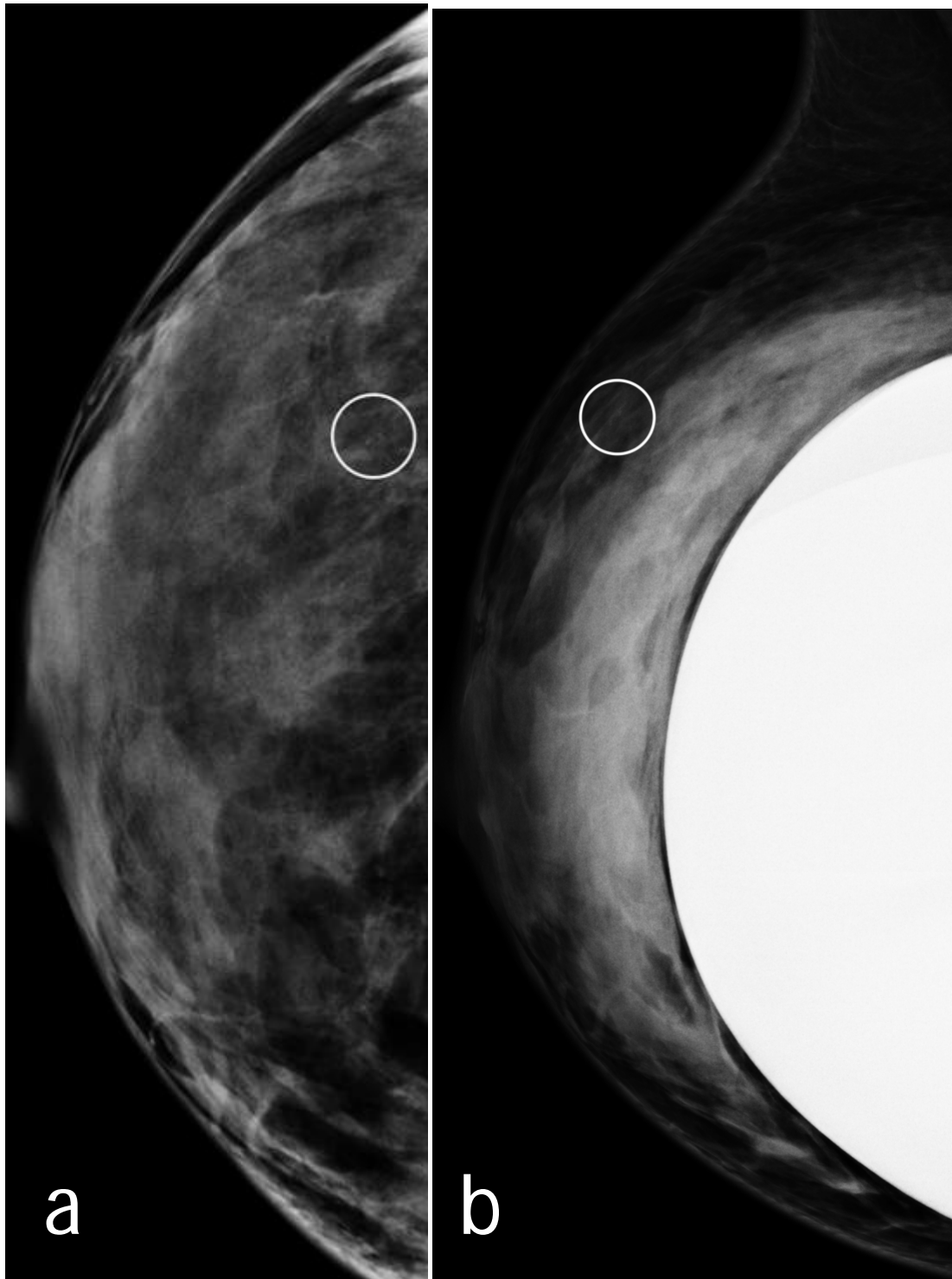


Figura 2 - Agrupamento de calcificações amorfas no qual se incluem calcificações de morfologia amorfa e puntiforme, correspondendo a fibrose cicatricial com microcalcificações. a) incidência crânio-caudal com manobra de Eklund b) incidência médio-lateral oblíqua c) incidência crânio-caudal com magnificação d) incidência perfil com magnificação.

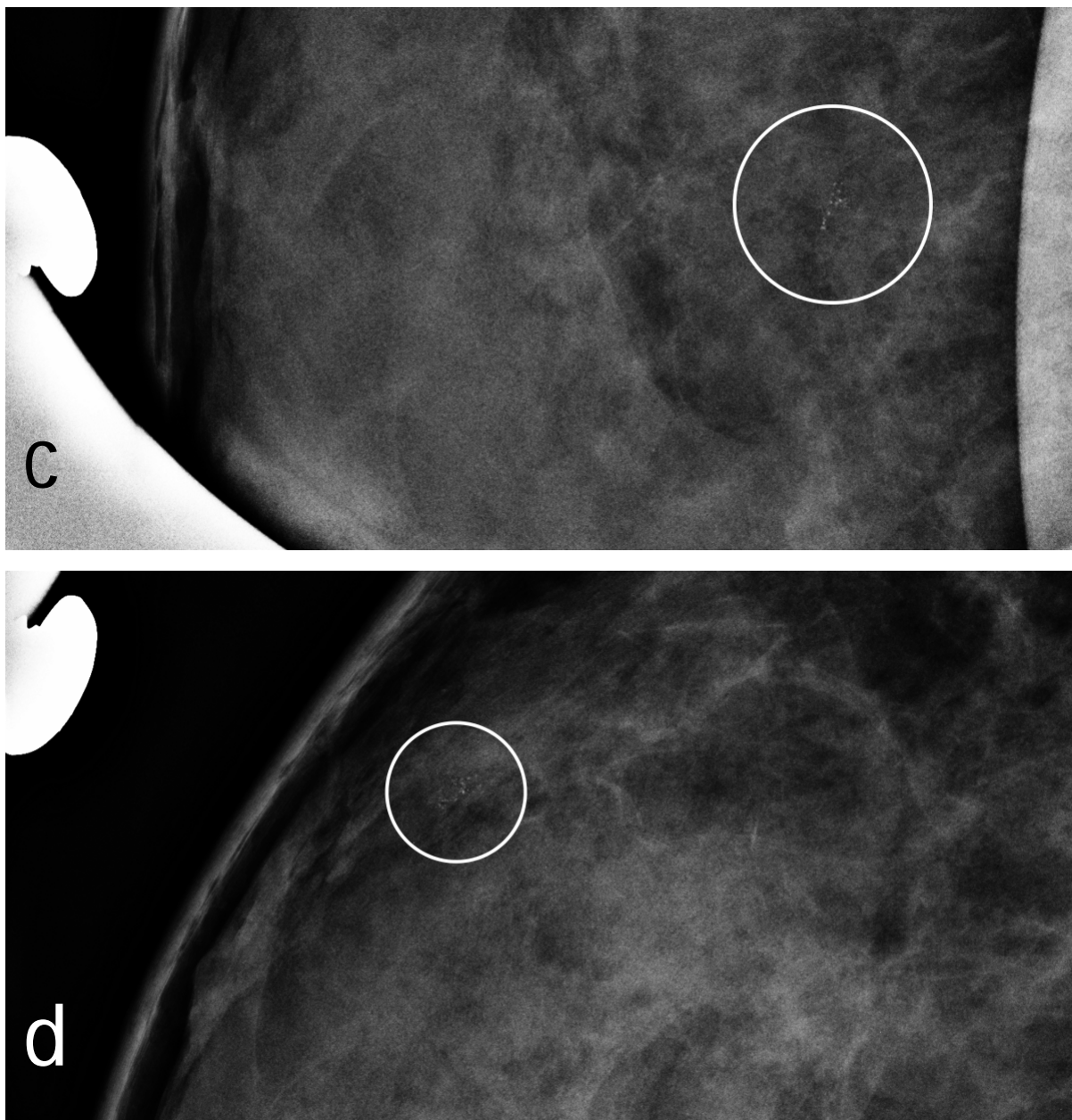


Figura 2 - Agrupamento de calcificações amorfas no qual se incluem calcificações de morfologia amorfa e puntiforme, correspondendo a fibrose cicatricial com microcalcificações. a) incidência crânio-caudal com manobra de Eklund b) incidência médio-lateral oblíqua c) incidência crânio-caudal com magnificação d) incidência perfil com magnificação.

Todo agrupamento referente à morfologia amorfa foi considerado como microcalcificações amorfas agrupadas, mesmo se descrito que esse agrupamento apresentava distribuição segmentar ou linear (15 % dos casos) (Figura 3).

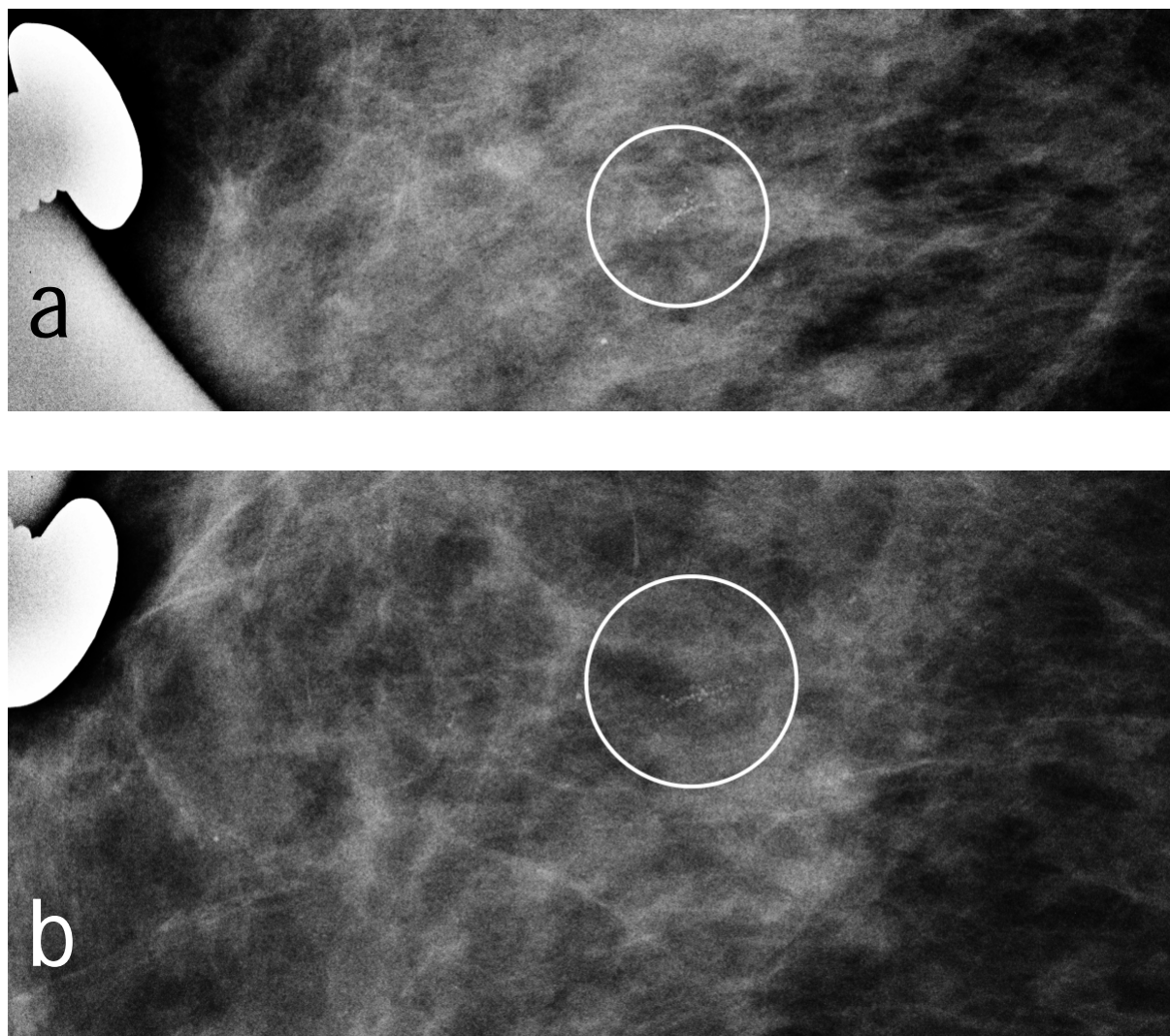


Figura 3 - Agrupamento contendo calcificações amorfas e puntiformes agrupadas em distribuição linear, correspondendo a agregado de microcistos com metaplasia apócrina micropapilar e microcalcificações. a) incidência crânio-caudal com magnificação b) incidência perfil com magnificação c) incidência crânio-caudal.

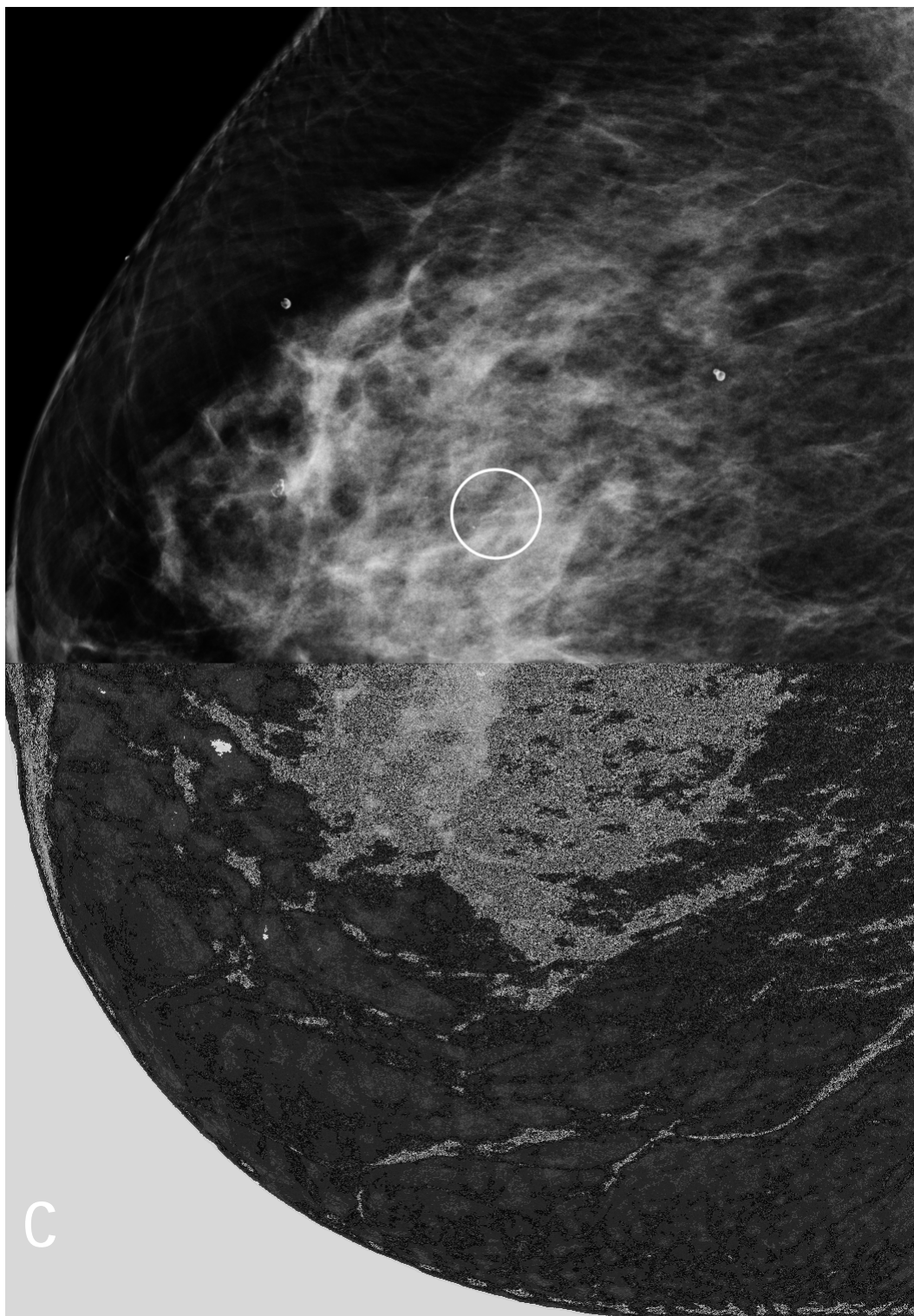


Figura 3 - Agrupamento contendo calcificações amorfas e puntiformes agrupadas em distribuição linear, correspondendo a agregado de microcistos com metaplasia apócrina micropapilar e microcalcificações. a) incidência crânio-caudal com magnificação b) incidência perfil com magnificação c) incidência crânio-caudal.

Sempre que se caracterizou o contorno das tênues calcificações (menores que 0,5mm), optava-se por descrevê-las como puntiformes, com conduta de BI-RADS® 3, deixando para nomeá-las como amorfas quando esses contornos não eram nítidos.

Os dados referentes ao motivo do exame (se a mamografia havia sido diagnóstica, por alteração clínica ou controle de achado de exame progressivo, ou de rastreamento) e aos antecedentes familiares (de neoplasia mamária ou ovariana) e pessoais (de neoplasia mamária ou ovariana ou de atipia mamária prévia) das pacientes, bem como a presença de BI-RADS® 4 bilateral, foram anotados como variáveis.

A casuística incluiu apenas os casos com investigação diagnóstica (biópsia de fragmento assistida à vácuo) realizada no serviço (n=90) cujo diagnóstico tenha sido positivo na biópsia ou, caso o diagnóstico não tenha sido positivo, a paciente tenha realizado a ampliação cirúrgica ou tenha pelo menos o primeiro seguimento mamográfico de seis meses conhecido (n=78).

Este esquema da seleção de achados mamográficos, com critérios de inclusão, é exposto na Figura 4.

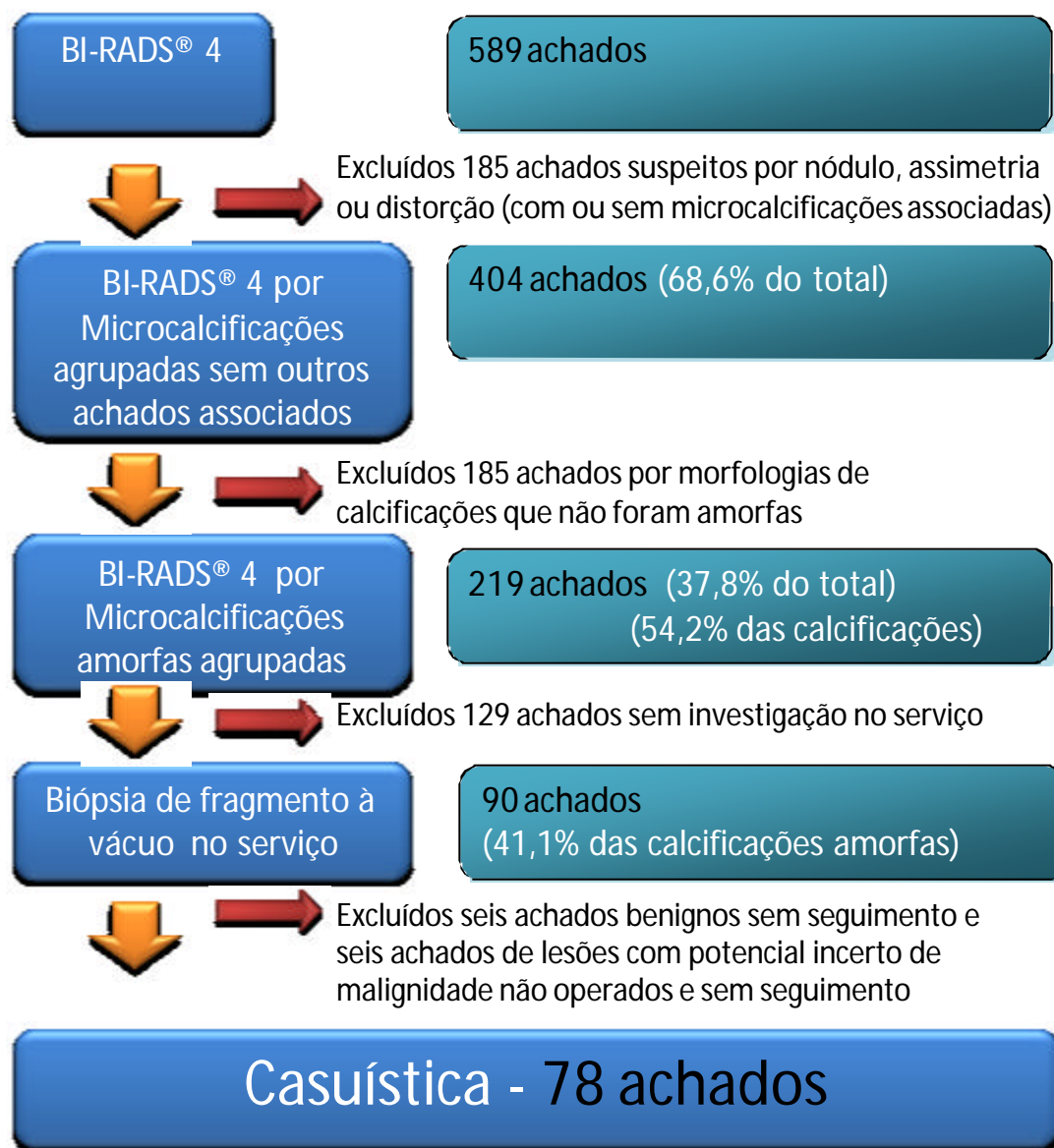


Figura 4 - Fluxograma dos critérios de inclusão para a casuística

4.2 Mamografia digital e laudos mamográficos

O mamógrafo digital utilizado foi o Selenia (Hologic/ Lorad, Danbury, Connecticut), com campo total de 232 x 286 mm e pixel de 70 µm, sendo a análise das mamografias realizadas com monitores de cinco megapixels.

Os exames mamográficos haviam sido submetidos à dupla leitura por cinco médicos com experiência em interpretação de exames mamográficos variando de cinco a 22 anos (média de 11 anos), com uso do BI-RADS® no serviço desde 1998 (há oito anos). O segundo médico havia tido conhecimento da impressão diagnóstica do primeiro e, caso as opiniões fossem diferentes, realizava-se um consenso para a conclusão final.

4.3 Biópsia de fragmento assistida à vácuo

As biópsias foram realizadas em mesa de biópsia estereotáxica prona (Multicare; Hologic/ Lorad, Danbury, Connecticut) com equipamento de biópsia de fragmento assistida à vácuo (Mammotome; Ethicon Endo-Surgery, Juarez, México) e agulha calibre 11 G.

Como protocolo todos os fragmentos foram radiografados, fixados em formol tamponado a 4% e enviados para o laboratório de patologia em dois frascos, um contendo os fragmentos com microcalcificações e o outro contendo os demais fragmentos, juntamente com a radiografia dos fragmentos, para orientação e correlação pela patologista.

Radiografias em duas incidências foram realizadas após o procedimento para documentar a retirada da lesão, a topografia do clipe

marcador colocado no sítio da biópsia (quando da retirada de toda lesão) e servir de orientação para a localização pré-operatória, quando necessária a ampliação cirúrgica, ou como radiografia de base para o seguimento das pacientes cujos diagnósticos foram benignos, para as quais o controle mamográfico em seis meses era sugerido.

4.4 Anatomopatológico

O diagnóstico anatomopatológico foi baseado em todos os fragmentos, incluindo os com e os sem microcalcificações, com referência de quais achados anatomopatológicos se referiram à imagem radiológica das calcificações.

Os relatórios anatomopatológicos foram realizados por uma mesma patologista, especialista em mama e dedicada a esta especialidade há mais de 11 anos (Dra. Filomena M. Carvalho).

Os critérios diagnósticos basearam-se nas recomendações de Page (103): "O diagnóstico de HDA foi feita em lesões com proliferação epitelial monótona, com limites intercitoplasmáticos nítidos e arranjos sólido, cribriforme ou arciforme rígidos, sem necrose e com atipia similar aos CDIS de baixo grau, envolvendo completamente a luz de menos do que dois espaços ductais ou envolvendo parcialmente um ou vários espaços. Os casos com mais do que dois espaços completamente envolvidos foram classificados como CDIS de baixo grau. Lesões compostas por células com intenso pleomorfismo nuclear, similares aos carcinomas de alto grau, foram

classificadas como CDIS independente da sua extensão, como sugerido por Rosen (104)”.

A classificação dos diagnósticos histopatológicos das lesões submetidas à biópsia percutânea baseou-se nas recomendações do programa de rastreamento de câncer de mama do Reino Unido: (B1) normal; (B2) benigno; (B3) potencial maligno incerto; (B4) suspeita de malignidade e (B5) maligno (105).

A categoria B3 consiste de um grupo heterogêneo de lesões, as quais podem, numa amostragem como na obtida em biópsias de fragmento, serem apenas amostradas em seus achados histológicos benignos e, portanto, não serem representativas da lesão como um todo, com amostragem parcial da mesma, ou ainda implicarem em um aumento de risco de malignidade para a paciente, por estarem associadas a lesões malignas (105). Por tratar-se de grupo heterogêneo (106), foi subdividida em dois subgrupos: o primeiro englobando as atipias (HDA, AEP) e as NL (HLA e CLIS), denominado subgrupo atipias/neoplasias lobulares, e o segundo, englobando as demais lesões, correspondendo, em nosso trabalho, às lesões papilíferas e às cicatrizes radiadas.

Nos casos de lesões B3 a ampliação cirúrgica foi recomendada para descartar subestimação e presença de lesão maligna adjacente. A taxa de subestimação da biópsia de fragmento assistida à vácuo foi caracterizada como a probabilidade de uma lesão com diagnóstico de atipia ou neoplasia lobular à biópsia de fragmento assistida à vácuo representar carcinoma na

ampliação cirúrgica.

Os casos de lesões limítrofes entre CDIS e HDA na biópsia de fragmento foram considerados categoria histológica B4. O VPP 3 foi definido como a probabilidade de diagnóstico de câncer das calcificações amorfas agrupadas submetidas à biópsia e foi expresso em porcentagem.

Nos casos de lesões associadas num mesmo agrupamento, caracterizou-se o diagnóstico principal considerando-se a seguinte ordem: lesão maligna (CDIS), lesões precursoras do subgrupo atipias/neoplasias lobulares (neste grupo priorizou-se os diagnósticos na seguinte ordem: HDA, NL, AEP), demais lesões com potencial incerto de malignidade na biópsia de fragmento (cicatriz radiada e lesão papilífera) e lesões benignas. Apenas esse diagnóstico principal foi utilizado para o cálculo das porcentagens.

O seguimento evolutivo em seis meses foi recomendado para os diagnósticos benignos. Consideraram-se como controle pós-biópsia de seis meses os exames realizados após quatro até nove meses, conforme já adotado na literatura (107).

Análise estatística

O teste Shapiro-Wilk foi usado para testar a normalidade de distribuição das idades, a qual demonstrou ser não normal ($P = 0,001$), portanto a mediana e o intervalo das idades foram descritos.

O teste não paramétrico de Wilcoxon e o teste Chi-quadrado de Pearson foram utilizados para testar a equivalência entre nossa casuística e os

achados excluídos do grupo de calcificações amorfas agrupadas em relação, respectivamente, à idade das pacientes e às demais variáveis: exame rastreamento/diagnóstico, antecedente pessoal (de neoplasia ou atipia) positivo/negativo, antecedente familiar (de neoplasia de mama ou ovário) positivo/negativo, presença/ausência de achado BI-RADS® 4 bilateral.

Por termos múltiplas comparações (idade e variáveis) o nível de significância (P-valor) para cada teste isolado foi dividido pelo número de testes, no caso, cinco, conforme correção de Bonferroni. O P-valor ajustado pela correção de Bonferroni (para múltiplas comparações baseadas em α de 0,05) foi 0,01.

5 RESULTADOS

A casuística deste estudo foi de 78 achados em 77 pacientes.

A idade das pacientes variou de 40 a 81 anos, com mediana de 53 anos. Conforme teste não paramétrico de Wilcoxon, em relação às idades, a casuística é equivalente aos achados excluídos do grupo de calcificações amorfas agrupadas ($P = 0,838$).

Também houve equivalência em relação às demais variáveis: motivo do exame ($P = 0,015$), antecedente familiar ($P = 0,033$), antecedente pessoal ($P = 0,047$) e achado BI-RADS® 4 bilateral ($P = 0,815$). A casuística incluiu 72% de exames de rastreamento, 21% de antecedente familiar positivo, 5% de antecedente pessoal positivo para neoplasia (mama ou ovário), 3% de antecedente pessoal positivo para atipia mamária prévia e 10% de BI-RADS® 4 bilateral.

Os resultados anatomopatológicos das 78 biópsias de fragmento assistidas à vácuo demonstraram seis lesões representadas por CDIS, duas lesões representadas por lesões limítrofes entre CDIS e HDA, 34 lesões de potencial maligno incerto e 36 diagnósticos benignos.

Apesar da ampliação cirúrgica ter sido recomendada para todas as lesões de potencial incerto de malignidade, foi realizada em apenas 53 % deste grupo, correspondendo a 65% do subgrupo atipias/neoplasias lobulares. As demais pacientes e seus médicos optaram pelo seguimento mamográfico. As lesões submetidas à ampliação cirúrgica incluíram 17 casos do subgrupo atipias/neoplasias lobulares (10 HDA, três NL e quatro

AEP), além de uma cicatriz radiada. Já as lesões que não realizaram a ampliação cirúrgica incluíram nove casos do subgrupo atipias/neoplasias lobulares (sendo quatro HDA), seis casos de cicatriz radiada (menores que 0,5 cm) e um de lesão papilífera.

A taxa de subestimação, considerando-se as lesões com potencial maligno incerto submetidas à ampliação cirúrgica, foi nula (0/18).

Assim, após a ampliação cirúrgica, somamos oito diagnósticos malignos (correspondendo aos casos de CDIS e de lesões limítrofes entre CDIS e HDA na biópsia de fragmento assistida à vácuo). Portanto temos 10% (8/78) de VPP 3.

As lesões de alto risco (44% dos diagnósticos) incluíram 26 achados (33%) do subgrupo atipias/neoplasias lobulares, correspondendo a 14 HDA (18%), quatro NL (5%) e oito AEP (10%), além dos oito achados (10%) do outro subgrupo, correspondendo a sete cicatrizes radiadas e um papiloma.

Embora tenhamos considerado para análise estatística apenas os diagnósticos principais, conforme mencionado nos métodos, determinando os resultados acima, em virtude da presença de lesões concomitantes (em 22 casos dentre os 43 casos malignos e de potencial maligno incerto), na prática o número de lesões com potencial maligno incerto encontrado na biópsia de fragmento foi maior: 15 HDA (14 como diagnóstico principal e uma concomitante a CDIS), nove NL (cinco CLIS e quatro HLA, sendo que quatro associadas a HDA e uma a CDIS, por isso não inclusas nas porcentagens dos achados) e 21 AEP. Das AEP, em oito casos, esta foi a

única representação de atipia, conforme referido nos resultados, estando outras 10 lesões associadas a outras lesões precursoras (HDA ou NL) e em três casos associadas a CDIS (e por isso não referidas nas porcentagens). Em quatro casos do subgrupo atipias/neoplasias lobulares e em dois CDIS também houve concomitância de cicatriz radiada e/ou lesão papilífera (não referidos na estatística). Assim, o número de lesões de risco associadas às microcalcificações amorfas agrupadas é maior que o número referido nos resultados em virtude do frequente encontro de lesões concomitantes num mesmo agrupamento.

O diagnóstico benigno ocorreu em 46% (36/78) dos achados, a maioria representado por adenose microcística.

O seguimento mamográfico das 36 lesões benignas e das lesões com potencial incerto de malignidade, incluindo as 18 pacientes submetidas à ampliação cirúrgica mantendo-se o diagnóstico e as 16 com seguimento mamográfico, não demonstrou alterações significativas no local da biópsia. Esse seguimento foi de no mínimo quatro meses e no máximo 55 meses, com 22 meses de média.

Os diagnósticos anatomopatológicos principais e associados das lesões malignas e das com potencial incerto de malignidade estão expressos na tabela 4.

Tabela 4- Diagnóstico anatomopatológico (principal e associado) das lesões malignas e das lesões com potencial incerto de malignidade na biópsia de fragmento assistida à vácuo

| Achado número | Biópsia de fragmento: diagnóstico principal | Biópsia de fragmento: diagnóstico associado | Cirurgia: diagnóstico |
|---------------|---|---|-----------------------|
| 233 | CDIS baixo grau ou HDA (neoplasia intraepitelial ductal grau 1B) | - | maligno |
| 85 | CDIS cribriforme grau 1 | HDA/ AEP/ cicatriz radiada/ papiloma | maligno |
| 230 | CDIS micropapilar e papilífero grau 1 | Cicatriz radiada/ papiloma | maligno |
| 256 | CDIS cribriforme, micropapilar e papilífero grau 2 | - | maligno |
| 541 | CDIS cribriforme e micropapilar grau 2 | AEP | maligno |
| 550 | CDIS cribriforme grau 2 | NL (HLA) | maligno |
| 559 | CDIS cribriforme grau 1 | AEP | maligno |
| 266 | HDA (neoplasia intraepitelial ductal grau 1B), limítrofe com CDIS | - | maligno |
| 90 | HDA | - | lesão precursora |
| 198 | HDA | AEP | - |
| 339 | HDA | - | lesão precursora |
| 358 | HDA | - | lesão precursora |
| 385 | HDA | NL (NL grau 2) | lesão precursora |
| 420 | HDA | AEP | lesão precursora |
| 454 | HDA | NL (CLIS)/ cicatriz radiada/ papiloma intraductal | - |
| 458 | HDA | NL (CLIS) | lesão precursora |
| 500 | HDA | AEP/ NL (CLIS) | lesão precursora |
| 504 | HDA | AEP | - |
| 528 | HDA | - | lesão precursora |
| 533 | HDA | - | lesão precursora |
| 540 | HDA multifocal | AEP/ papiloma | lesão precursora |
| 565 | HDA | AEP | lesão precursora |

continua

Tabela 4- Diagnóstico anatomopatológico (principal e associado) das lesões malignas e das lesões com potencial incerto de malignidade na biópsia de fragmento assistida à vácuo conclusão

| Achado número | Biópsia de fragmento: diagnóstico principal | Biópsia de fragmento: diagnóstico associado | Cirurgia: diagnóstico |
|---------------|---|---|-----------------------|
| 543 | NL (CLIS) | AEP | - |
| 566 | NL (CLIS) | AEP/ papiloma | - |
| 447 | NL (NL grau 2 focal) | - | lesão precursora |
| 456 | NL (HLA) | AEP | lesão precursora |
| 106 | AEP | - | - |
| 354 | AEP | - | - |
| 464 | AEP | - | lesão precursora |
| 489 | AEP | - | lesão precursora |
| 510 | AEP | - | lesão precursora |
| 511 | AEP | Cicatriz radiada | - |
| 529 | AEP | - | - |
| 573 | AEP | - | lesão precursora |
| 138 | Cicatriz radiada | - | - |
| 231 | Cicatriz radiada | - | - |
| 323 | Cicatriz radiada | - | - |
| 337 | Cicatriz radiada | - | - |
| 340 | Cicatriz radiada | Papiloma | - |
| 452 | Papilomas intraductais | - | - |
| 518 | Cicatriz radiada | Papiloma | Lesão de risco |
| 525 | Cicatriz radiada | - | - |

NOTA: CDIS = carcinoma ductal "in situ", HDA = hiperplasia ductal atípica, NL = neoplasia lobular, CLIS = carcinoma lobular "in situ", HLA = hiperplasia lobular atípica, AEP = atipia epitelial plana, - o fenômeno não existe.

Estudos europeus evidenciaram uma significativa maior taxa de detecção de câncer de mama (27-29), com atenção especial aos detectados por calcificação, no rastreamento digital versus o convencional (8-10, 27). No entanto, esses estudos se referem a todas as morfologias de calcificações como um conjunto e sabe-se que existem diferentes taxas de malignidade conforme a morfologia (53, 54).

Neste trabalho identificamos o VPP 3 de 10% (8/78) para as microcalcificações amorfas agrupadas visibilizadas na mamografia digital, enquanto que as taxas de malignidade referidas para as mesmas, na literatura (sendo a maioria dos trabalhos realizados com a mamografia convencional), variam de 13 a 31% (46, 51, 53, 79), talvez indicando que essa morfologia contribuiu menos no aumento de detecção do câncer que as demais morfologias de calcificações.

A caracterização e a detecção de microcalcificações é melhor na mamografia digital que na convencional (108-110) e as calcificações amorfas representam as calcificações suspeitas mais tênues. Provavelmente isto justifique a alta proporção (54,2%) das mesmas dentre as microcalcificações diagnosticadas como BI-RADS® 4, maior que a referida na literatura para as microcalcificações biopsiadas, a qual variou de 11 a 35 % nos trabalhos consultados, a maioria baseado em exames convencionais (46, 50, 51, 53, 54, 79). O fato de ser o primeiro ano de introdução da técnica também pode ter contribuído para o aumento da proporção de calcificações amorfas detectadas, com menor VPP, uma vez que os exames anteriores das pacientes eram convencionais, possibilitando a visibilização de calcificações

anteriormente não caracterizadas. Esta hipótese também foi referida por Glynn et al., em 2011, que encontraram menor VPP 3 para calcificações (considerando-se todas as morfologias) nos primeiros anos da introdução da mamografia digital (34).

Se temos menor VPP 3, então, o que estaríamos diagnosticando com o aumento da detecção de calcificações amorfas agrupadas?

Ao lado do diagnóstico de CDIS de baixo grau ou grau intermediário, nosso trabalho demonstrou alta proporção (44%) de lesões de risco (para as quais se recomenda a ampliação cirúrgica) dentre os diagnósticos anatomopatológicos das biópsias de fragmento assistidas à vácuo, dos quais 33% (26/78) do subgrupo atipias/neoplasias lobulares (lesões precursoras).

Nos trabalhos referentes a calcificações amorfas agrupadas consultados na literatura também observamos a presença de lesões precursoras (8% a 20%), conforme demonstra a tabela 5.

Tabela 5 - Valor preditivo positivo (VPP) e porcentagem de lesão de risco* encontrada em análise de microcalcificações amorfas agrupadas

| Técnica | Estudo | Casuística | VPP % | Atipias e NL (%) | HDA e NL (%) | HDA (%) |
|---------|-----------------------|------------|-------|------------------|--------------|-------------|
| C | Berg et al., 2001 | 150 | 20 | ... | 30/150 (20) | (14) |
| C | Shin et al., 2010 | 100 | 31 | ... | (8) | ... |
| C e D | Burnside et al., 2007 | 30 | 13 | ... | 4/30 (13) | ... |
| D | Presente estudo | 78 | 10 | 26/78 (33)** | 18/78 (23) | 14/78 (18) |

NOTA: C = convencional; D = digital; HDA = hiperplasia ductal atípica; NL = neoplasia lobular. * não se incluiu as oito lesões do subgrupo de cicatriz radiada/ papiloma. **incluindo todo o subgrupo atipias/neoplasias lobulares (14 HDA, dois CLIS, duas HLA, oito AEP).

O fato das atipias serem também o grupo predominante de achados corrobora a conclusão, já demonstrada por Berg et al., que existe uma associação entre as microcalcificações amorfas agrupadas e o encontro de lesões atípicas. Em seu trabalho, as lesões de risco representaram 20% (30/150) dos diagnósticos por microcalcificações amorfas, enquanto que no grupo das calcificações como um todo esse total foi de 9,7%, ou seja, 84% (21/25) das HDA e 50% (9/18) das HLA ou CLIS encontradas nas biópsias relacionaram-se aos agrupamentos de calcificações amorfas. Assim, o achado de HDA frequentemente se associa à morfologia de calcificações amorfas na mamografia convencional (51).

Da mesma forma, no trabalho de Burnside et al., 67% das lesões de risco se associaram às calcificações amorfas: as lesões de risco encontradas na análise de todas as 115 calcificações foram quatro HDA e dois CLIS, das quais quatro pelas calcificações amorfas (53). E no trabalho de Shin et al., das 26 lesões de alto risco (um CLIS, um HLA e 24 HDA) encontradas na análise de todas as 308 calcificações submetidas à biópsia, oito foram por calcificações amorfas (46).

A taxa de HDA encontrada no presente estudo (18%) foi maior que a encontrada na literatura, a qual variou de 2 a 14 % (71). Eby et al. (2009) atribuíram a alta taxa de HDA encontrada em sua casuística (14%) à maior incidência de câncer na população do estudo, conforme o censo local (71). No entanto, a nossa maior taxa de HDA deve estar relacionada ao fato de ser um trabalho baseado em calcificações amorfas agrupadas, um subgrupo

dentre todos os achados suspeitos de malignidade que demonstra associação com o encontro de lesões precursoras (51).

O encontro de AEP em 27% dos casos (em oito casos como achado principal e em 13 casos associados a outras lesões) em nossa casuística concorda com a associação recentemente publicada por Solorzano et al. que este achado foi representado por microcalcificações em 70% dos casos (20/33), sendo a distribuição agrupada em 70% (14/20) e a morfologia amorfa em 65% (13/20) dos casos (57).

As calcificações agrupadas se correlacionam com a detecção de CDIS (111) e as calcificações amorfas agrupadas são um subgrupo dentre o achado de calcificações agrupadas. Evans et al. (1999) encontraram pequenos agrupamentos de calcificações granulares ou puntiformes na análise retrospectiva de mamografias prévias de pacientes com diagnóstico de CDIS, de forma que elas representariam um diagnóstico mais precoce (112). Esse é também nosso ponto de vista: as calcificações amorfas, por serem as calcificações mais sutis, podem representar as calcificações mais típicas em sua fase inicial de formação, e estariam relacionadas a formas iniciais do espectro de alterações relacionadas à formação do câncer, proporcionando a detecção de lesões precursoras.

Os resultados anatomopatológicos obtidos nas biópsias de fragmento assistidas à vácuo, com o diagnóstico de número significativo de lesões precursoras, nos mostra que a mamografia pode estar contribuindo não só como prevenção secundária ao câncer de mama, mas entrando no campo

da prevenção primária. Por prevenção primária entende-se que a intervenção do processo da doença é realizado pelo diagnóstico de lesões precursoras, que é representado, em nosso caso, pelo grande encontro de atipias, incluindo a HDA, diferindo da prevenção secundária, quando o processo patológico já se iniciou mas ainda não há sintomas (18).

O diagnóstico dessas atipias, através da avaliação anatomopatológica de calcificações amorfas agrupadas pela biópsia de fragmento assistida à vácuo, seleciona pacientes que podem se beneficiar de protocolos de condutas diferenciados na prevenção do câncer de mama. Mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou CLIS estão incluídas dentre os grupos populacionais com risco elevado para o desenvolvimento do câncer de mama, conforme documento de consenso para controle do câncer de mama, do INCA (2004) para as quais o rastreamento mamográfico deve se iniciar aos 35 anos, com mamografias anuais, diferentemente da recomendação para a população geral para a qual a recomendação é de rastreamento dos 50 aos 69 anos com intervalo de no máximo 2 anos (3).

Apesar da Sociedade Americana de Câncer (*American Cancer Society*) referir, nas recomendações de 2007, que as pacientes com diagnóstico prévio de NL ou HDA estão inclusas num risco intermediário, para as quais não há evidências científicas a favor ou contra a recomendação de ressonância magnética das mamas, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda ressonância magnética anual para as mesmas (113).

Assim, além do rastreamento mamográfico especial, estas pacientes também podem se beneficiar do uso da ressonância magnética no rastreamento complementar.

Outra conduta é o uso da quimioprevenção (3), de forma a contribuir na redução do risco de desenvolvimento do câncer (114).

Assim, a mamografia digital também atua como prevenção primária, pois com a detecção da lesão precursora talvez possamos diminuir a incidência da doença na população, reduzindo o risco de surgimento de casos novos; com o uso de medicações redutoras de risco nas pacientes selecionadas pelo alto risco histológico, reduzimos a exposição a fatores hormonais que contribuem no desenvolvimento da doença; e através de adenomastectomias, método mais radical, mas solicitado por algumas pacientes após o diagnóstico da lesão de risco, podemos alterar a resposta do hospedeiro a essa exposição, com a redução da quantidade de tecido sujeito a sofrer o início biológico (18).

O fato de, nas biópsias de fragmento assistidas à vácuo, fazermos o diagnóstico de alta taxa de lesões precursoras, em maior número que de lesões malignas, e que, dentre os cânceres diagnosticados, termos lesões limítrofes entre HDA e CDIS, associado à taxa de subestimação nula neste estudo, demonstra que existe associação das calcificações amorfas agrupadas em mamografia digital de campo total com o diagnóstico precoce, notadamente com as lesões precursoras, de forma que o diagnóstico de atipias nessas biópsias não necessariamente deva ser considerado como lesões subestimadas, mas pode representar o diagnóstico apropriado,

quando totalmente excisadas.

No entanto, como não se pode garantir a ausência do encontro de lesões invasivas caracterizadas por calcificações amorfas (respectivamente 2 %, 16 % e 10 % dos diagnósticos anatomopatológicos conforme Berg et al., Nishimura et al. e Bent et al.) (51, 54, 56), faz-se necessária a determinação exata dos casos em que a subestimação seja pequena a ponto de permitir que a ampliação cirúrgica possa não ser realizada.

Desta forma, assim como hoje a conduta terapêutica é bem individualizada, precisamos individualizar as condutas diagnósticas das ampliações cirúrgicas.

Isto porque, considerando-se as lesões de risco e os diagnósticos malignos, a porcentagem de achados histológicos que conforme as condutas de hoje deveriam ser submetidos à ampliação cirúrgica ou cirurgia terapêutica, na nossa casuística da biópsia de fragmento assistida à vácuo por calcificações amorfas agrupadas diagnosticadas na mamografia digital, foi de 54 %, das quais apenas 10% se beneficiaram, correspondendo aos casos malignos e aos casos já considerados limítrofes na biópsia.

Sabe-se que a maior porcentagem de lesão removida é importante fator em reduzir a taxa de subestimação (66, 80). Segundo Jackman et al. o fator que mais contribuiu na redução da taxa de subestimação de HDA é a remoção de 100% da lesão (8% de taxa de subestimação em seu trabalho), seguida de lesão menor que 1,0 cm (13%) (68).

No entanto, Liberman et al. constataram que a não retirada de todas as

calcificações por biópsia de fragmento assistida à vácuo (11 G) foi significativamente mais frequente para calcificações amorfas que se considerado o grupo de todas as morfologias de calcificações (21% vs 3%, $P < 0,03$), bem como foi mais frequente nas lesões menores que 0,5 cm (12% vs 1%, $P = 0,03$) (79). Apesar dessa dificuldade de se selecionar alvos pequenos e de tênue visibilização, que são a manifestação usual das calcificações amorfas (50), em parte devido à impossibilidade de realização de magnificação no momento da biópsia e à resolução da mesa de estereotaxia que é menor que dos mamógrafos digitais de campo total (115, 116), é importante que nas biópsias percutâneas de calcificações amorfas agrupadas, se procure a retirada de todas as calcificações, ao invés de realizar-se apenas uma amostragem.

Além da maior associação de atipias que de lesões malignas às calcificações amorfas, acreditamos que nossa taxa de subestimação nula também seja devido à experiência com a biópsia de fragmento assistida à vácuo o que diminui significativamente a taxa de falso negativo (81), bem como à dedicação exclusiva ao diagnóstico de doenças mamárias pela patologista, com análise separada dos fragmentos com e sem microcalcificações e a realização de cortes adicionais dirigidos, quando necessário, para adequada correlação (117). Como rotina, todo resultado de biópsia de fragmento assistida à vácuo só era liberado após a correlação radioanatomopatológica, com resultado concordante.

Algumas considerações dificultam a análise de nossas conclusões: a casuística é pequena, nem todas pacientes com recomendação de

ampliação cirúrgica o realizaram, não temos a porcentagem das lesões retiradas porque o tamanho dos agrupamentos não era referido nos laudos, o seguimento médio foi curto, principalmente considerando-se os diagnósticos obtidos (lesões da via de baixo grau) (118) e não calculamos a taxa de subestimação dos casos positivos para carcinoma invasivo. Também deve-se considerar que existe variabilidade interobservador e, segundo Berg et al., o termo amorfo foi o de menor concordância (55).

A associação do aprimoramento dos métodos de imagem, no caso a mamografia digital, com detecção de lesões pequenas e sutis e melhor detecção de calcificações, à melhora do método de biópsia percutânea com a crescente experiência no uso da biópsia de fragmento assistida à vácuo, bem como à melhora da análise e da interpretação anatomopatológica, e às novas terapêuticas medicamentosas deve ser usada em favor da paciente.

Assim como o advento da mamografia e o maior número de CDIS diagnosticados inspiraram pesquisas no sentido de se demonstrar o impacto desses diagnósticos, tendo-se concluído que os mesmos contribuem para a detecção de CDIS mais agressivos e para o diagnóstico de carcinomas invasivos pequenos, sendo, portanto, benéficos (36, 119, 120), hoje, com o advento da mamografia digital e as novas técnicas de abordagem anatomopatológica, uma pergunta semelhante necessita de resposta. A associação das calcificações amorfas agrupadas detectadas na mamografia digital de campo total com as lesões precursoras diagnosticadas por biópsia de fragmento assistida à vácuo com a retirada de toda imagem radiológica é forte suficiente para evitarmos a ampliação cirúrgica?

Optando-se pelo seguimento mamográfico em 6 meses, sem a ampliação cirúrgica, com conduta semelhante ao BI-RADS® 3, estaríamos assumindo uma probabilidade de malignidade menor que 2%, ou seja, uma taxa de subestimação menor que 2%, concordante em nosso estudo. Salienta-se que, conforme os diagnósticos encontrados, essas lesões são da via de baixo grau e de baixo risco de progressão da doença (HDA, CDIS baixo grau) onde o tempo de duplicação tumoral é maior e que essas pacientes entrarão em protocolos diferenciados de rastreamento, além da opção da quimioprofilaxia. Provavelmente, caso haja evolução, possamos fazer o diagnóstico no seguimento, sem alteração de prognóstico.

Nosso estudo demonstrou associação das calcificações amorfas agrupadas na mamografia digital de campo total com lesões precursoras da via de baixo grau e de baixo risco de progressão da doença, no entanto estudos com maior amostragem e com maior seguimento se fazem necessários para elucidar, conforme já referido por Hall, o papel que esses diagnósticos de atipias representam na vida das pacientes e na evolução da neoplasia de mama, doença de grande heterogeneidade (12).

A conduta de ampliação cirúrgica pode vir a ser individualizada baseada nos fatores de risco e na idade da paciente, no tipo e no tamanho da lesão radiológica, no diagnóstico anatomopatológico, na porcentagem da lesão excisada e na sua correlação com as microcalcificações.

7 CONCLUSÕES

1 – Os achados anatomopatológicos que se associaram ao achado radiológico de microcalcificações amorfas agrupadas em mamografia digital de campo total foram as lesões precursoras da via de baixo grau, representadas em 33% pelas atipias (ductais e colunares) e pelas neoplasias lobulares, cerca de três vezes mais frequentes do que as lesões malignas.

2 - O VPP 3 de malignidade das microcalcificações amorfas agrupadas em mamografia digital de campo total foi de 10%.

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Vera - Nestor



Ao
Departamento de Radiologia e Radioterapia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 19/12/2008, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **1098/08**, intitulado: "**Análise das microcalcificações amorfas agrupadas em exames mamográficos digitais**".

No que tange sua parte empírica será desenvolvido **INSTITUTO FLEURY**, tendo seu Comitê de Ética aprovado o estudo em 08/12/2008.

Pesquisador (a) Responsável: **DR. NESTOR DE BARROS**

Pesquisador (a) Executante: **VERA CHRISTINA CAMARGO DE SIQUEIRA FERREIRA**

CAPPesq, 19 de dezembro de 2008.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Aprovação HC-FMUSP 1098/08

Nº do Projeto: 2007 1052
 Data: 06/11/08
 Parecer: *Aprovado*

Conselho Nacional de Saúde
 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

| FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS | | | | FR - 228048 | |
|---|-------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Projeto de Pesquisa | | | | | |
| Análise das microcalcificações anteriores agrupadas em exames mamográficos digitais. | | | | | |
| Área de Conhecimento | | | | Grupo | Nível |
| 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Diag. | | | | Grupo III | Diagnóstico |
| Área(s) Temática(s) Especial(s) | | | | Fase | |
| | | | | Não se Aplica | |
| Unitermos | | | | | |
| neoplasias mamárias, diagnóstico por imagem, mamografia, calcificação, estudo retrospectivo | | | | | |
| Sujeitos na Pesquisa | | | | | |
| Nº de Sujeitos no Centro | Total Brasil | Nº de Sujeitos Total | Grupos Especiais | | |
| 200 | 200 | 200 | | | |
| Placebo | Medicamentos | Wash-cut | Sem Tratamento Específico | Banco de Materiais Biológicos | |
| NAO | HIV / AIDS NÃO | NÃO | NAO | NÃO | |
| Pesquisador Responsável | | | | | |
| Pesquisador Responsável | | | CPF | Identidade | |
| Nestor de Barros | | | 564.672.148-20 | 3.543.414 | |
| Área de Especialização | | | Maiores Titulação | Nacionalidade | |
| RADIOLOGIA | | | DOUTOR | BRASILEIRO | |
| Endereço | | | Bairro | Cidade | |
| RUA SAMPAIO VIDAL, 185 | | | | SÃO PAULO - SP | |
| Código Postal | Telefone | Fax | Email | | |
| 01443-000 | / 3064-6745 | | | | |
| Termo de Compromisso | | | | | |
| Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. | | | | | |
| Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. | | | | | |
| Data: _____ | | | Assinatura: _____ | | |
| Instituição Onde Será Realizado | | | | | |
| Nome | | CNPJ | Nacional/Internacional | | |
| Instituto Fleury - SP | | 05.816.542/0001-50 | Nacional | | |
| Unidade/Orgão | | Participação Estrangeira | Projeto Multicêntrico | | |
| Instituto fleury | | NÃO | NÃO | | |
| Endereço | | Bairro | Cidade | | |
| Av Waldomiro de Lima, 508 | | Jabaquara | São Paulo - SP | | |
| Código Postal | Telefone | Fax | Email | | |
| 04344-910 | 11 50147244 | 11 | cibeles.santos@fleury.com.br | | |
| Termo de Compromisso | | | | | |
| Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e com esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. | | | | | |
| Nome: <i>Celso F. Hernandez Quenoto</i> & <i>M. L. Cravato</i> | | | | | |
| Data: <i>08/12/2007</i> | | | | | |
| | | | Assinatura | | |
| Vinculada | | | | | |
| Nome | | CNPJ | Nacional/Internacional | | |
| HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo | | 60.448.040/0001-22 | Nacional | | |
| Unidade/Orgão | | Participação Estrangeira | Projeto Multicêntrico | | |
| Inrad | | NÃO | NÃO | | |
| Endereço | | Bairro | Cidade | | |
| Rua Dr. Ovídio Pires de Campos N. 225 | | Cerqueira Cesar | São Paulo - SP | | |
| Código Postal | Telefone | Fax | Email | | |
| 05403010 | (11) 3069-6442 | (11) 3069-6442 | cappesq@hcnnet.usp.br | | |
| Termo de Compromisso | | | | | |
| Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. | | | | | |
| Nome: _____ | | | | | |
| Data: _____ | | | Assinatura: _____ | | |

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 31/10/2008. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

Anexo 2 – Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



São Paulo, 08 de dezembro de 2008.

Ref: Projeto 2008/052

Cara Dra. Vera Cristina,

Segue o parecer final emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fleury sobre o trabalho intitulado "Análise das microcalcificações amorfas em exames mamográficos digitais" número CEP 2008/052.

De acordo com as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96 o projeto foi avaliado por dois relatores e o parecer final é: APROVADO.

Recomendações:

A solicitação de dispensa de TCLE parece – nos possível desde que reforçado os pontos com os quais os próprios autores da pesquisa já se comprometeram, quais sejam:

1. O sigilo das informações dos clientes assim como a utilização dessas informações exclusivamente para os fins desses projetos de pesquisa.
2. Preservação do anonimato dos casos levantados.

Atenciosamente,

Celso F. Hernandez Granato

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fleury.

9 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *Breast cancer: prevention and control* [cited 2012 jan 03]. Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>.
2. Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama - Viva Mulher* [citado 15 dez 2010]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=140.
3. Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Controle do câncer de mama*. Documento de consenso. Rio de Janeiro; 2004 [citado 13 jan 2011]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/publicacoes/Consensointegra.pdf>.
4. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(4):625-51.
5. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Bjorneld L, Bordas P, Tabar L, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer*. 2011;117(4):714-22.

6. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology*. 2011;260(3):658-63.
7. Fischer U, Hermann KP, Baum F. Digital mammography: current state and future aspects. *Eur Radiol*. 2006;16(1):38-44.
8. Del Turco MR, Mantellini P, Ciatto S, Bonardi R, Martinelli F, Lazzari B, et al. Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(4):860-6.
9. Vigeland E, Klaasen H, Klingen TA, Hofvind S, Skaane P. Full-field digital mammography compared to screen film mammography in the prevalent round of a population-based screening programme: the Vestfold County Study. *Eur Radiol*. 2008;18(1):183-91.
10. Karssemeijer N, Bluekens AM, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Beekman M, Visser R, et al. Breast cancer screening results 5 years after introduction of digital mammography in a population-based screening program. *Radiology*. 2009;253(2):353-8.
11. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1773-83.

12. Hall FM. Identification, biopsy, and treatment of poorly understood premalignant, in situ, and indolent low-grade cancers: are we becoming victims of our own success? *Radiology*. 2010;254(3):655-9.
13. Brasil. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). *Estimativa 2012 Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro; 2011 [citado 15 dez 2011]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>.
14. Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama - Viva Mulher* [citado 15 dez 2010]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=140.
15. Comissão Nacional de Mamografia. *Mamografia salva vidas*. Bol CBR (Colégio Brasileiro de Radiologia). 2010;264:18-20.
16. Feig SA, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Jackson VP, Kopans DB, Monsees B, et al. American College of Radiology guidelines for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):29-33.
17. Barros ACSD. *Prevenção do câncer de mama. Diagnóstico & tratamento*. 2a ed. São Paulo: Roca; 2001 [citado 24 nov 2010].

Disponível em:

http://www.wapmorgbr/fechado/rdt_materia.aspx?idMateria=85.

18. Thuler LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Rev Bras de Cancerol*. 2003;49(4):227-38.
19. Venkatesan A, Chu P, Kerlikowske K, Sickles EA, Smith-Bindman R. Positive predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables. *Radiology*. 2009;250(3):648-57.
20. Venta LA, Hendrick RE, Adler YT, DeLeon P, Mengoni PM, Scharl AM, et al. Rates and causes of disagreement in interpretation of full-field digital mammography and film-screen mammography in a diagnostic setting. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(5):1241-8.
21. Yankaskas BC, Cleveland RJ, Schell MJ, Kozar R. Association of recall rates with sensitivity and positive predictive values of screening mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(3):543-9.
22. Lewin JM, Hendrick RE, D'Orsi CJ, Isaacs PK, Moss LJ, Karellas A, et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4,945 paired examinations. *Radiology*. 2001;218(3):873-80.

23. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Moss LJ, Isaacs PK, Karellas A, et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(3):671-7.
24. Skaane P, Young K, Skjennald A. Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading--Oslo I study. *Radiology.* 2003;229(3):877-84.
25. Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study. *Radiology.* 2004;232(1):197-204.
26. Skaane P, Skjennald A, Young K, Egge E, Jepsen I, Sager EM, et al. Follow-up and final results of the Oslo I Study comparing screen-film mammography and full-field digital mammography with soft-copy reading. *Acta Radiol.* 2005;46(7):679-89.
27. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology.* 2007;244(3):708-17.

28. Hedddson B, Ronnow K, Olsson M, Miller D. Digital versus screen-film mammography: a retrospective comparison in a population-based screening program. *Eur J Radiol.* 2007;64(3):419-25.
29. Hambly NM, McNicholas MM, Phelan N, Hargaden GC, O'Doherty A, Flanagan FL. Comparison of digital mammography and screen-film mammography in breast cancer screening: a review in the Irish breast screening program. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):1010-8.
30. Sala M, Comas M, Macia F, Martinez J, Casamitjana M, Castells X. Implementation of digital mammography in a population-based breast cancer screening program: effect of screening round on recall rate and cancer detection. *Radiology.* 2009;252(1):31-9.
31. Vinnicombe S, Pinto Pereira SM, McCormack VA, Shiel S, Perry N, Dos Santos Silva IM. Full-field digital versus screen-film mammography: comparison within the UK breast screening program and systematic review of published data. *Radiology.* 2009;251(2):347-58.
32. Vernacchia FS, Pena ZG. Digital mammography: its impact on recall rates and cancer detection rates in a small community-based radiology practice. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(2):582-5.

33. Weigel S, Decker T, Korsching E, Hungermann D, Bocker W, Heindel W. Calcifications in digital mammographic screening: improvement of early detection of invasive breast cancers? *Radiology*. 2010; 255(3):738-45.
34. Glynn CG, Farria DM, Monsees BS, Salcman JT, Wiele KN, Hildebolt CF. Effect of transition to digital mammography on clinical outcomes. *Radiology*. 2011;260(3):664-70.
35. Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, Vitak B, Bjurstam N, Bjorneld L, et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(6):258-65.
36. Evans AJ, Blanks RG. Should breast screening programmes limit their detection of ductal carcinoma in situ? *Clin Radiol*. 2002;57(12):1086-9.
37. Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1951;65(1):1-11.
38. Wolfe JN. Analysis of 462 breast carcinomas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974;121(4):846-53.

39. Stamp GW, Whitehouse GH, McDicken IW, Leinster SJ, George WD. Mammographic and pathological correlations in a breast screening programme. *Clin Radiol*. 1983;34(5):529-42.
40. Opie H, Estes NC, Jewell WR, Chang CH, Thomas JA, Estes MA. Breast biopsy for nonpalpable lesions: a worthwhile endeavor? *Am Surg*. 1993;59(8):490-3; discussion 3-4.
41. Burnett SJ, Ng YY, Perry NM, Gilmore OJ, Allum WH, Carpenter R, et al. Benign biopsies in the prevalent round of breast screening: a review of 137 cases. *Clin Radiol*. 1995;50(4):254-8.
42. Costa RG, Sheng PY, Domenicus JO, Carvalhal APM, Costacurta MA, Cerri GG. Correlação radioanatomopatológica de lesões mamárias não palpáveis. *Radiol Bras*. 1998;31:23-8.
43. Thurfjell MG, Lindgren A, Thurfjell E. Nonpalpable breast cancer: mammographic appearance as predictor of histologic type. *Radiology*. 2002;222(1):165-70.
44. Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, MacGrogan G, Dilhuydy MH, Picot V, et al. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol*. 2005;54(1):55-61.

45. American College of Radiology (ACR). ACR BIRADS – Mammography. 4th ed. In: *ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas*. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
46. Shin HJ, Kim HH, Ko MS, Kim HJ, Moon JH, Son BH, et al. BIRADS descriptors for mammographically detected microcalcifications verified by histopathology after needle-localized open breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(6):1466-71.
47. Soo MS, Rosen EL, Xia JQ, Ghate S, Baker JA. Computer-aided detection of amorphous calcifications. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(3):887-92.
48. Sickles EA. Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;146(4):661-3.
49. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(1):35-40.
50. Ferreira VCCS. *Análise crítica dos padrões de microcalcificações mamárias suspeitas de malignidade* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2000.

51. Berg WA, Arnoldus CL, Teferra E, Bhargavan M. Biopsy of amorphous breast calcifications: pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology*. 2001; 221(2):495-503.
52. Muller-Schimpfle M, Wersebe A, Xydeas T, Fischmann A, Vogel U, Fersis N, et al. Microcalcifications of the breast: how does radiologic classification correlate with histology? *Acta Radiol*. 2005;46(8):774-81.
53. Burnside ES, Ochsner JE, Fowler KJ, Fine JP, Salkowski LR, Rubin DL, et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th edition to stratify risk of malignancy. *Radiology*. 2007; 42(2):388-95.
54. Bent CK, Bassett LW, D'Orsi CJ, Sayre JW. The positive predictive value of BI-RADS microcalcification descriptors and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(5):1378-83.
55. Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: inter- and intraobserver variability in feature analysis and final assessment. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(6):1769-77.
56. Nishimura S, Takahashi K, Gomi N, Tada K, Makita M, Tada T, et al. What is the predictor for invasion in non-palpable breast cancer with microcalcifications? *Breast Cancer*. 2004;11(1):49-54.

57. Solorzano S, Mesurolle B, Omeroglu A, El Khoury M, Kao E, Aldis A, et al. Flat epithelial atypia of the breast: pathological-radiological correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(3):740-6.
58. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Luethke JM, Hopper KD, Yakes WF, et al. Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. *Radiology*. 1990;176(3):741-7.
59. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology*. 1991;180(2):403-7.
60. Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ, Finkelstein SI, Marzoni FA, Jr. Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology*. 1994;193(1):91-5.
61. Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD, Abramson AF, Hann LE, Rosen PP. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(5):1111-3.
62. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, 3rd, Lechner MC, Richardson TR, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at

- stereotactic breast biopsy: improved reliability with 14-gauge, directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology*. 1997; 204(2):485-8.
63. Lin PH, Clyde JC, Bates DM, Garcia JM, Matsumoto GH, Girvin GW. Accuracy of stereotactic core-needle breast biopsy in atypical ductal hyperplasia. *Am J Surg*. 1998;175(5):380-2.
64. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Jr., Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology*. 1999;210(3):799-805.
65. Brem RF, Behrndt VS, Sanow L, Gatewood OM. Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(5):1405-7.
66. Philpotts LE, Lee CH, Horvath LJ, Lange RC, Carter D, Tocino I. Underestimation of breast cancer with 11-gauge vacuum suction biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(4):1047-50.
67. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, 3rd, Lechner MC, Richardson TR, et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable

lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology*. 2001;218(2):497-502.

68. Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM. Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision? *Radiology*. 2002;224(2):548-54.
69. Apesteguia L, Mellado M, Saenz J, Cordero JL, Reparaz B, De Miguel C. Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotaxic table of nonpalpable lesions non-recognisable by ultrasonography. *Eur Radiol*. 2002;12(3):638-45.
70. 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(11):3232-8.
71. Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. Frequency and upgrade rates of atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: 9-versus 11-gauge. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(1):229-34.
72. Lourenco AP, Mainiero MB, Lazarus E, Giri D, Schepps B. Stereotactic breast biopsy: comparison of histologic underestimation

- rates with 11- and 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(5):W275-9.
73. Jackman RJ, Marzoni FA, Jr., Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1,280 lesions and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(2):341-51.
74. Jackman RJ, Rodriguez-Soto J. Breast microcalcifications: retrieval failure at prone stereotactic core and vacuum breast biopsy--frequency, causes, and outcome. *Radiology.* 2006;239(1):61-70.
75. Jackman RJ, Marzoni FA, Jr. Needle-localized breast biopsy: why do we fail? *Radiology.* 1997;204(3):677-84.
76. Lee CH, Carter D, Philpotts LE, Couce ME, Horvath LJ, Lange RC, et al. Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted? *Radiology.* 2000;217(2):466-70.
77. Burbank F. Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology.* 1997;202(3):843-7.
78. Kohr JR, Eby PR, Allison KH, DeMartini WB, Gutierrez RL, Peacock S, et al. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic

breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology*. 2010;255(3):723-30.

79. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology*. 1998;208(1):251-60.
80. Liberman L, Kaplan JB, Morris EA, Abramson AF, Menell JH, Dershaw DD. To excise or to sample the mammographic target: what is the goal of stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy? *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(3):679-83.
81. Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Wagner T, Gnant M, Rudas M, et al. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: a validation study. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(6):1503-7.
82. Pediconi F, Padula S, Dominelli V, Luciani M, Telesca M, Casali V, et al. Role of breast MR imaging for predicting malignancy of histologically borderline lesions diagnosed at core needle biopsy: prospective evaluation. *Radiology*. 2010;257(3):653-61.
83. Tocino I, Garcia BM, Carter D. Surgical biopsy findings in patients with atypical hyperplasia diagnosed by stereotaxic core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*. 1996;3(5):483-8.

84. Nguyen M, McCombs MM, Ghandehari S, Kim A, Wang H, Barsky SH, et al. An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. *Cancer*. 1996;78(11):2340-5.
85. Lee CH, Egglin TK, Philpotts L, Mainiero MB, Tocino I. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology*. 1997;202(3):849-54.
86. Liberman L, Dershaw DD, Glassman JR, Abramson AF, Morris EA, LaTrenta LR, et al. Analysis of cancers not diagnosed at stereotactic core breast biopsy. *Radiology*. 1997;203(1):151-7.
87. Moore MM, Hargett CW, 3rd, Hanks JB, Fajardo LL, Harvey JA, Frierson HF, Jr., et al. Association of breast cancer with the finding of atypical ductal hyperplasia at core breast biopsy. *Ann Surg*. 1997;225(6):726-31; discussion 31-3.
88. Gadzala DE, Cederbom GJ, Bolton JS, McKinnon WM, Farr GH, Jr., Champaign J, et al. Appropriate management of atypical ductal hyperplasia diagnosed by stereotactic core needle breast biopsy. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(4):283-6.
89. Brown TA, Wall JW, Christensen ED, Smith DV, Holt CA, Carter PL, et al. Atypical hyperplasia in the era of stereotactic core needle biopsy. *J Surg Oncol*. 1998;67(3):168-73.

90. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, DiPiro PJ, Denison CM, Harvey SC, et al. Large-needle core biopsy: nonmalignant breast abnormalities evaluated with surgical excision or repeat core biopsy. *Radiology*. 1998;206(3):717-20.
91. Fuhrman GM, Cederbom GJ, Bolton JS, King TA, Duncan JL, Champaign JL, et al. Image-guided core-needle breast biopsy is an accurate technique to evaluate patients with nonpalpable imaging abnormalities. *Ann Surg*. 1998;227(6):932-9.
92. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, DiPiro PJ, Denison CM, et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *Jama*. 1999;281(17):1638-41.
93. Burak WE, Jr., Owens KE, Tighe MB, Kemp L, Dinges SA, Hitchcock CL, et al. Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: histologic underestimation of malignant lesions. *Arch Surg*. 2000;135(6):700-3.
94. O'Hea B J, Tornos C. Mild ductal atypia after large-core needle biopsy of the breast: is surgical excision always necessary? *Surgery*. 2000;128(4):738-43.
95. Adrales G, Turk P, Wallace T, Bird R, Norton HJ, Greene F. Is surgical excision necessary for atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by Mammotome? *Am J Surg*. 2000;180(4):313-5.

96. Darling ML, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, Selland DL, Denison CM, et al. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(5):1341-6.
97. Cangiarella J, Waisman J, Symmans WF, Gross J, Cohen JM, Wu H, et al. Mammotome core biopsy for mammary microcalcification: analysis of 160 biopsies from 142 women with surgical and radiologic followup. *Cancer.* 2001;91(1):173-7.
98. Lai JT, Burrowes P, MacGregor JH. Diagnostic accuracy of a stereotaxically guided vacuum-assisted large-core breast biopsy program in Canada. *Can Assoc Radiol J.* 2001;52(4):223-7.
99. Rao A, Parker S, Ratzner E, Stephens J, Fenoglio M. Atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy. *Am J Surg.* 2002;184(6):534-7; discussion 7.
100. Pandelidis S, Heiland D, Jones D, Stough K, Trapeni J, Suliman Y. Accuracy of 11-gauge vacuum-assisted core biopsy of mammographic breast lesions. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(1):43-7.
101. Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM, Nicholson MH, Hahn EA, Goldschmidt RA, et al. Upstaging of atypical ductal hyperplasia after

- vacuum-assisted 11-gauge stereotactic core needle biopsy. *Arch Surg*. 2003;138(6):619-22; discussion 22-3.
102. Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, Keylock J, Perry J, Eckert M, et al. Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2497-501.
103. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312(3):146-51.
104. Rosen PP. *Rosen's breast pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
105. NHSBSP Breast Screening Programme. *Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening*. Sheffield: NHSBSP Pub N.50, 2001 [cited 2011 out 15]. Available from:<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp50.pdf>.
106. El-Sayed ME, Rakha EA, Reed J, Lee AH, Evans AJ, Ellis IO. Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology*. 2008;53(6):650-7.

107. Salkowski LR, Fowler AM, Burnside ES, Sisney GA. Utility of 6-month follow-up imaging after a concordant benign breast biopsy result. *Radiology*. 2010;258(2):380-7.
108. Fischer U, Baum F, Obenauer S, Luftner-Nagel S, von Heyden D, Vosschenrich R, et al. Comparative study in patients with microcalcifications: full-field digital mammography vs screen-film mammography. *Eur Radiol*. 2002;12(11):2679-83.
109. Kim HS, Han BK, Choo KS, Jeon YH, Kim JH, Choe YH. Screen-film mammography and soft-copy full-field digital mammography: comparison in the patients with microcalcifications. *Korean J Radiol*. 2005;6(4):214-20.
110. Fischmann A, Siegmann KC, Wersebe A, Claussen CD, Muller-Schimpfle M. Comparison of full-field digital mammography and film-screen mammography: image quality and lesion detection. *Br J Radiol*. 2005;78(928):312-5.
111. Kettritz U, Morack G, Decker T. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsies in 500 women with microcalcifications: radiological and pathological correlations. *Eur J Radiol*. 2005;55(2):270-6.

112. Evans AJ, Wilson AR, Burrell HC, Ellis IO, Pinder SE. Mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) present on previous mammography. *Clin Radiol*. 1999;54(10):644-6.
113. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(2):390-9.
114. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-88.
115. Evans DS, Workman A, Payne M. A comparison of the imaging properties of CCD-based devices used for small field digital mammography. *Phys Med Biol*. 2002;47(1):117-35.
116. Evans KD. *Digital Mammography*. The Promise of Improved Breast Cancer Detection [cited 2011 jan 06]. Available from: <http://www.eradimaging.com/site/article.cfm?ID=28>.
117. Margolin FR, Kaufman L, Jacobs RP, Denny SR, Schrumph JD. Stereotactic core breast biopsy of malignant calcifications: diagnostic yield of cores with and cores without calcifications on specimen radiographs. *Radiology*. 2004;233(1):251-4.

118. Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol.* 2010 May;23 Suppl 2:S1-7.
119. de Roos MA, van der Vegt B, de Vries J, Wesseling J, de Bock GH. Pathological and biological differences between screen-detected and interval ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):2097-104.
120. Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, Wilson AR. Screen detected ductal carcinoma in situ (DCIS): overdiagnosis or an obligate precursor of invasive disease? *J Med Screen.* 2001;8(3):149-51.