

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**BIOPSIA PERCUTÂNEA POR AGULHA GROSSA vs. ESPÉCIME CIRÚRGICO DE
TUMORES DE MAMA: CORRELAÇÃO DE ACHADOS DE EXAMES
ANATOMOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICA**

ANA PAULA ZANON BAMPI

Porto Alegre

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**BIOPSIA PERCUTÂNEA POR AGULHA GROSSA vs. ESPÉCIME CIRURGICO DE
TUMORES DE MAMA: CORRELAÇÃO DE ACHADOS DE EXAMES
ANATOMOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICA**

ANA PAULA ZANON BAMPI

Orientador: Prof.^a Dr.^a. Marcia Silveira Graudenz

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Bampi, Ana Paula Zanon

BIOPSIA PERCUTÂNEA POR AGULHA GROSSA vs. ESPÉCIME
CIRÚRGICO DE TUMORES DE MAMA: CORRELAÇÃO DE ACHADOS DE
EXAMES ANATOMOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICA / Ana
Paula Zanon Bampi. -- 2018.

83 f.

Orientadora: Marcia Silveira Graudenz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Câncer de Mama. 2. Imunoistoquímica. 3. Espécime
Cirúrgico. 4. Biópsia por agulha grossa. I. Graudenz,
Marcia Silveira, orient. II. Título.

Epígrafe:

*“A verdade é muito simples. A complexidade existe
porque tentamos fugir da verdade”.*

Desconhecido

*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se
cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”*

Leonardo da Vinci.

Agradecimentos

À professora Marcia Graudenz, que acreditou e incentivou este trabalho;

À professora Juliana Giacomazzi e sua mãe, Elizabeth Pitt Giacomazzi que, mesmo em um momento difícil para ambas, foram minhas grandes incentivadoras de buscar esse mestrado.

À Poliana, Sabrina, Marli, Dayse e Bibiana, que estiveram ao meu lado... somos uma família na oncologia, com todos os altos e baixos.

Ao Everson, meu pilar de sustentação;

Aos meus filhos, minha vida.

Com medo de esquecer qualquer pessoa especial que se envolveu com este trabalho, agradeço:

À todas as pessoas que acreditaram em mim, meu coração a vocês;

As pessoas que duvidaram, essas também, foram um incentivo constante para que eu não me perdesse.

À minha mãe.

À minha avó.

Perder vocês desestabilizou o meu mundo, mas me fez seguir em frente com a lembrança persistente das mulheres incríveis que vocês são, de quem herdei essa genética de força, amor e coragem incondicionais.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A neoplasia mamária é uma doença de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. A utilização da biópsia por agulha grossa (BAG) é o método diagnóstico de escolha em nódulos mamários, sem a necessidade de intervenção cirúrgica, na maioria dos casos. Essa decisão deve ser embasada na concordância plena da associação desses resultados com a espécime cirúrgica (EC) correspondente. **OBJETIVOS:** Definir se as características patológicas tumorais encontradas nas BAG versus a EC são correspondentes quanto ao tipo histológico, grau histológico, tamanho tumoral e a expressão de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), HER2 e Ki67. Avaliar se os achados entre biópsia e espécime cirúrgico são modificados pela quantidade de fragmentos de tumor retirados na biópsia. **METODOLOGIA:** estudo transversal retrospectivo, incluindo 215 prontuários eletrônicos, no período de 2014 a 2017, de pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama oriundos de uma única instituição. **RESULTADOS:** Foram encontrados índices de concordância perfeita para RE, *kappa* 0,89. Em relação a concordância de RP, HER2 e Ki-67 foram encontrados índices *kappa* moderados, de 0,67; 0,78 e 0,63 respectivamente, para $p < 0,05$. Em relação ao tipo histológico, o índice *kappa* de correlação foi de 0,60, considerado substancial. O índice de concordância para o grau histológico foi de 0,38, considerado mínimo. Não foram encontrados níveis de significância estatística entre os achados da BAG e EC com a quantidade de fragmentos de biópsia. **CONCLUSÕES:** Os índices de concordância da RE, RP, HER2 e Ki67 são de 97,6%, 82%, 96,2% e 81,3 respectivamente e concordam com estudos anteriormente publicados sobre o assunto. Esse artigo ratificou a confiabilidade dos achados anatomopatológicos e imunoistoquímicos da BAG como excelente ferramenta para prática clínica, especialmente na definição dos receptores hormonais e status do HER2. A tipagem histológica, a definição do Ki-67 e por último, o grau histológico, devem ser utilizados com mais cautela.

Palavras Chave: Câncer de mama, imunoistoquímica, espécime cirúrgico, biópsia por agulha grossa.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The breast cancer is a disease of high clinical, morphological and biological heterogeneity. The large-core needle biopsy (LCB) is the diagnostic method of choice in mammary nodules, without the need for surgical intervention, in most cases. This decision must be based in the full agreement of the association of these results with the corresponding surgical exeresis (SE). **OBJECTIVES:** To define if the pathological tumoral characteristics found in the LCB versus the SE are corresponding as to histological type, histological grade, tumoral size and the estrogen (ER) and progesterone receptors (PR), HER2 and Ki67 expression. To evaluate if the findings amongst biopsy and surgical specimen are modified by the number of tumor fragments removed during biopsy. **METHODOLOGY:** retrospective cross-sectional study, including 215 electronic medical records, from 2014 to 2017, from patients diagnosed with breast carcinoma coming from only one institution. **RESULTS:** Perfect agreement indexes were found for ER, *kappa* 0,89. In relation to the agreement of PR, HER2 e Ki-67 moderate indexes were found, 0,67; 0,78 e 0,63 respectively, for $p < 0,05$. In relation to the histological type, the *kappa* index correlation was 0,60, considered substantial. The index of agreement for the histological grade was 0,38, considered minimum. There were found no levels of statistical significance among the LCB and SE findings with the number of biopsy fragments. **CONCLUSIONS:** The index of agreement from ER, PR, HER2 e Ki67 were 97,6%, 82%, 96,2% e 81,3 respectively and concur with previously published studies on the subject. This article ratified the reliability of anatomopathological and immunohistochemical findings of LCB. It is recommended that findings of HER2 negative in the LCB should be retested when found divergences with SS. It is also suggested that Ki67 expression be tested in both LCB and SS samples. Regarding tumor grade, caution is recommended in its use since its use from the results of LCB does not bring reliable indexes and should be confirmed in the SE.

Key-Words: Breast cancer, immunohistochemistry, surgical specimen, large-core needle biopsy.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 0** - Seleção de estudos de relevância para o tema proposto da dissertação.
- Tabela 1** - Apresentação das variáveis categóricas de idade, cor e mama comprometida;
- Tabela 2** - Frequências das variáveis categóricas relacionadas ao tamanho do tumor, tipo histológico do tumor e grau histológico do tumor na Biopsia por agulha grossa.
- Tabela 3** - Frequências das variáveis categóricas relacionadas ao tamanho do tumor, tipo histológico do tumor e grau histológico do tumor no espécime cirúrgico.
- Tabela 4** - Frequências das variáveis categóricas para expressão de Receptores de Estrogênio (RE), Receptores de Progesterona (RP), HER2 e Ki-67 nas BAG e nos EC.
- Tabela 5** - Análises Anatomopatológica para concordância entre BAG versus EC para Tipo Histológico, Grau Histológico e Tamanho do tumor.
- Tabela 6** - Casos encontrados de divergência na expressão de HER2.
- Tabela 7** - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para dados de associação da BAG versus EC.
- Tabela 8** - Resultados imunoistoquímicos para concordância entre BAG x EC para expressão de Receptores de Estrogênio (RE), Receptores de Estrogênio (ER), HER2 e Ki-67.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégias de busca de referências bibliográficas sobre bases que fundamentaram esse estudo.

Figura 2 – Idade, mortalidade para câncer de mama no mundo.

Figura 3 – Gráfico de incidência de casos de câncer de mama e mortalidade em mulheres no mundo, conforme cada região.

Figura 4 – Marco conceitual.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAG	Biópsia por agulha grossa
CB	Core biópsia
EC	Espécime Cirúrgico
HER2	Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2
HMV	Hospital Moinhos de Vento
IHQ	Imunoistoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PC	Peça cirúrgica
RE	Receptor de estrogênio
RP	Receptor de progesterona
SOE	Sem outra especificação
TNE	Tipo não especial

SUMÁRIO

RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VI
Lista de Tabelas.....	VII
Lista de Figuras.....	VIII
Lista de Abreviaturas e Siglas	IV
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	13
2.2 Epidemiologia do Câncer de Mama.....	14
2.3 Diagnosticando o Câncer de Mama.....	15
2.4 Histopatologia e grau tumoral do câncer de mama.....	19
2.5 Biomarcadores tumorais.....	23
2.6 Neoplasia mamária e a heterogeneidade tumoral.....	26
2.7 Achados associados entre a Core Biopsia e a peça cirúrgica: estudos e resultados relevantes.....	27
3. MARCO CONCEITUAL	30
4. JUSTIFICATIVA	31
5. OBJETIVOS	32
5.1 Objetivo primário.....	32
5.2 Objetivos secundários	32
6. REFERÊNCIAS	33
7. ARTIGO.....	39
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	76
10. ANEXOS E/OU APÊNDICES.....	77
10.1 Parecer de aprovação do CEP de pesquisa junto a Plataforma Brasil.....	77

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui-se na primeira causa de morte por neoplasias malignas entre mulheres na atualidade. No Brasil, conforme estimativa do Inca (2017), no biênio 2018-2019, serão aproximadamente 59.700 novos casos de câncer de mama, o que representa 29,5% dos casos de câncer em mulheres. Para o Rio Grande do Sul, estima-se 5.110 novos casos de carcinoma mamário para o mesmo período¹⁻³.

A neoplasia pode ser detectada pela realização de autoexame das mamas ou por diagnóstico de imagem, por meio de exames de mamografia, de ecografia ou/e de ressonância magnética. Esses exames permitem a detecção precoce da doença, que culmina no diagnóstico final através da biópsia da lesão e exame anatomopatológico^{4-10,19,20}.

Atualmente, a Biópsia por Agulha Grossa (BAG) e a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) são os métodos mais utilizados para o diagnóstico do câncer de mama. Ambas as técnicas possuem vantagens e limitações, sendo a BAG considerada padrão ouro no diagnóstico do câncer de mama. A coleta por BAG gera fragmentos com tamanho adequado para análise histopatológica do tumor, ao contrário da amostra obtida por PAAF, que permite, em geral, apenas a análise citopatológica do material obtido^{2,12-20}.

Além do diagnóstico histopatológico, existe uma demanda para determinação imunoistoquímica de receptores de estrogênio (RE), de progesterona (RP), de Ki-67 e expressão de HER2 para o planejamento do tratamento¹⁹⁻²³. Dessa forma, essas informações são cruciais em situações onde os dados anatomopatológicos da BAG constituem a única informação disponível para determinar as estratégias terapêuticas prévias para o tratamento^{21,24,37-40}.

Entretanto, o câncer de mama é uma doença de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica, e as informações geradas na BAG podem divergir daquelas resultantes da análise do espécime cirúrgico (EC)^{14,20,32-36}.

A literatura atual mostra índices confiáveis de concordância diagnóstica nos diagnósticos anatomopatológicos e de imunoistoquímica (IHQ) da BAG^{10-13,41-53}. Contudo, há poucos estudos que objetivaram este tipo de avaliação⁴¹⁻⁵³. Além disso, algumas análises possuem número pequeno de casos, com poder estatístico limitado para detectar discordâncias. Ainda, os resultados encontrados em alguns estudos são discrepantes e os

autores nem sempre avaliaram todos os biomarcadores utilizados comumente para câncer de mama⁴¹⁻⁵³. Nesse contexto, é necessário considerar que devido à possibilidade de distribuição heterogênea de antígenos dentro do tumor^{14,20,32-36} as amostras de BAG podem não refletir com precisão as características histológicas e o perfil biológico do tumor.

Dessa forma, o objetivo deste estudo consiste em avaliar se os achados anatomopatológicos e imunoistoquímicos de BAGs realizadas em pacientes com diagnóstico de câncer de mama se correlacionam com os achados encontrados nas EC correspondentes, em relação ao tipo histológico, grau histológico, tamanho tumoral e em relação à expressão de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), HER2 e Ki-67.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, que pretende avaliar a confiabilidade patológica das amostras obtidas por biópsia percutânea. Especificamente, por biópsia por agulha grossa (BAG) de pacientes com câncer de mama, tendo como foco a correspondência dessas com os resultados obtidos nos espécimes cirúrgicos (EC) subsequentes. Os aspectos de avaliação dessas amostras envolvem: grau tumoral, tipo histológico, tamanho dos tumores e biomarcadores tumorais (ER, PR, HER2, p53 e Ki67).

A literatura disponível sobre o tema foi obtida por meio da busca de artigos científicos localizados na Biblioteca Virtual em Saúde incluindo a Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a Literatura Latino Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e no Medical Literature and Retrieval System On Line (MEDLINE/Pub Med). Recorreu-se aos descritores, em português e em inglês: câncer de mama, epidemiologia, estatística, oncogênese, core biopsy, peça cirúrgica, IHQ, biomarcadores moleculares, HER2, Ki67, RE, RP, heterogeneidade, “core biopsy”, “breast cancer”, “surgical specimens”, “immunohistochemical” e suas combinações.

Para realizar a revisão de literatura deste trabalho foram pesquisados artigos com palavras chaves que se relacionassem aos subtítulos. Aceitou-se artigos desde 1996 até período atual. Utilizaram-se de buscadores com as palavras chaves a seguir listadas: “câncer de mama”, “epidemiologia”, “estatística”, “oncogênese”, “core biopsy”, “espécime cirúrgico”, “imunoistoquímica”, “biomarcadores moleculares”, “HER2”, “Ki-67”, “receptores de estrogênio”, “receptores de progesterona” e “heterogeneidade tumoral”.

Considerando-se a especificidade do tema, selecionou-se doze artigos na área deste estudo, publicados entre 2001 e 2018, conforme apresentado na Figura 1. Foram realizadas buscas através dos termos “core biopsy”, “breast cancer”, “surgical specimens”, “immunohistochemical” e suas combinações.

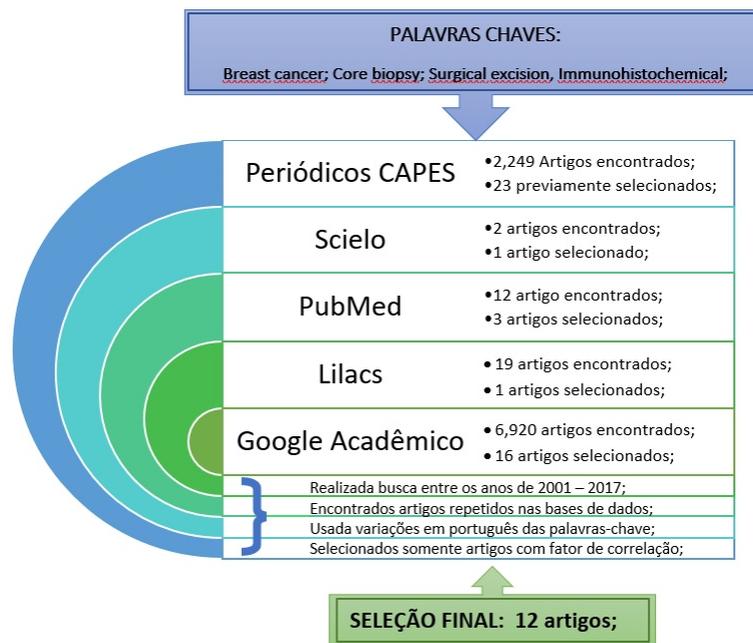


Figura 1. Estratégias de busca de referências bibliográficas sobre bases que fundamentaram esse estudo.

2.2 Epidemiologia do Câncer de Mama

O câncer de mama é a primeira causa de morte por neoplasias malignas entre mulheres na atualidade. Conforme estimativas da GLOBOCAN¹, para o ano de 2018, haverá 2,1 milhões de casos de câncer de mama recém-diagnosticados, o que representa um em cada quatro casos de câncer entre as mulheres no mundo.

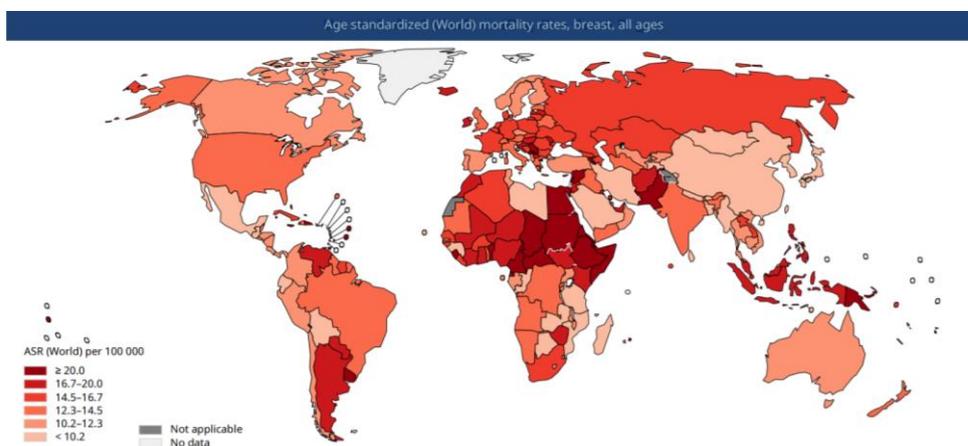


Figura 2: Idade, mortalidade para câncer de mama no mundo. Fonte: GLOBOCAN 2018.

Dentre todos os casos diagnosticados, a mortalidade mundial para o câncer de mama atinge percentuais em torno de 15%. As taxas de incidência da doença são maiores nos seguintes países: Austrália/Nova Zelândia, norte da Europa, Europa Ocidental (principalmente Bélgica, Holanda e França), sul da Europa (Itália) e América do Norte^{1,2}.

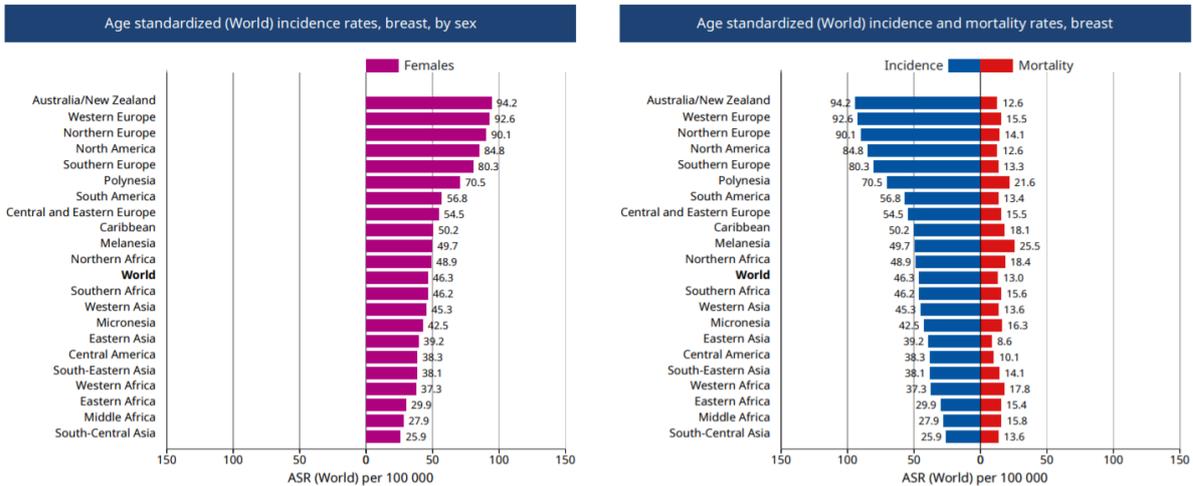


Figura 3: Gráfico de incidência de casos de câncer de mama e mortalidade em mulheres no mundo, por região. Fonte: GLOBOCAN 2018.

No Brasil, conforme estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no biênio 2018-2019, serão aproximadamente 59.700 novos casos de câncer de mama, o que representa 29,5% dos casos de câncer em mulheres. Para o Rio Grande do Sul, estima-se 5.110 novos casos de carcinoma mamário para o mesmo período^{1,3}.

2.3 Diagnosticando o Câncer de Mama

Conforme dados do INCA³, o câncer de mama é a doença de maior incidência entre as neoplasias da população feminina do Brasil, com maior mortalidade e morbidade de mulheres entre 40 e 69 anos^{1,3}.

A neoplasia mamária pode ser detectada pela realização de autoexame das mamas ou por diagnóstico de imagem (exames de mamografia, de ecografia ou/e de ressonância magnética). Os exames de imagem possibilitam a detecção precoce da doença e desempenham papel significativo na identificação das lesões. Porém, para ocorrer a

confirmação diagnóstica, deve ser realizado procedimento de biópsia da lesão identificada^{1-3,13}.

Vários estudos^{14,15,16,18} têm sido realizados na tentativa de se determinar fatores epidemiológicos que indiquem possíveis prognósticos para o câncer da mama. Isto possibilitaria identificar populações de risco para esta neoplasia, uma vez que ainda não se dispõe de prevenção primária com eficácia comprovada.

O estadiamento clínico é um clássico fator prognóstico. O consenso internacional mais utilizado atualmente considera o tamanho do tumor (T), o envolvimento dos linfonodos locais-regionais (N) e a presença ou não de doença sistêmica, detectada por metástase à distância (M). Esse sistema de estadiamento permite a descrição uniformizada do diagnóstico para uma melhor orientação do tratamento e possibilita a comparação de resultados^{16,17}.

Até o momento, a detecção precoce da doença tem sido realizada através de métodos propedêuticos. Estes são divididos em clínicos (exame físico e autoexame das mamas) e instrumentais (mamografia e ultrassonografia), confirmados posteriormente por exame de biópsia, do tipo cito-histológico¹⁵.

A mamografia é considerada a estratégia de detecção mais precisa, uma vez que permite identificar alterações nas mamas, mesmo aquelas que ainda não são perceptíveis ao exame clínico. Esse exame teve seu uso iniciado na década de 1960. A evolução tecnológica do método e sua contribuição para o diagnóstico da doença mamária continuaram durante os anos seguintes, devido, principalmente, à comprovação das vantagens obtidas com a antecipação do diagnóstico, o que tem gerado a redução de mortalidade⁵¹⁻⁵³.

As informações obtidas por meio do exame ecográfico podem complementar a mamografia em diversas situações⁵. Por exemplo, a ultrassonografia permite acesso ao tumor em seu maior eixo, além de fornecer a medida direta da mama, sem ampliação da lesão. Ainda, possibilita a avaliação exata das dimensões do nódulo mamário. Esse exame tornou-se o método de escolha, e, especialmente, para casos onde a paciente possui mamas densas, o que podem gerar falso-negativo na mamografia^{5,10}.

Quando são identificadas lesões mamárias ao exame mamográfico, a investigação da lesão se baseia nas recomendações de convenções internacionais^{15,18,28}, utilizando-se da classificação de BI-RADS, com o objetivo de padronizar os laudos de mamografia e orientar condutas para cada achado.

Categorias descritas na Mamografia		
Categoria	Impressão diagnóstica da mamografia	Recomendação
0	Inconclusivo	Indicado complementação
1	Normal	Mamografia de rotina anual
2	Achado radiológico benigno	Mamografia de rotina anual
3	Achado provavelmente benigno	Acompanhamento do achado em 6 meses e depois anual até completar 2 ou 3 anos
4	Achado suspeito	Biópsia
5	Achado altamente suspeito	Biópsia ou cirurgia
6	Achado com comprovação maligna	Conduta de acordo com o tumor

Figura 4: Classificação BI-RADS. Fonte: BRASIL, 2017.

Os achados mamográficos de categorias 4 e 5 são considerados suspeitos. Nessas situações é essencial prosseguir a investigação diagnóstica por meio de biópsia percutânea^{6,11,12}. Em casos que a paciente é considerada de risco elevado para desenvolvimento de câncer de mama, achados de categoria 3 também são investigados^{14,15,18,19}.

No tecido mamário, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi utilizada por muitos anos na tentativa de se ter resultados diagnósticos a fim de se evitar a biópsia por espécime cirúrgico (EC)⁴. Com o advento das biópsias por agulha grossa (BAG), conhecidas por Core Biopsia (CB), conseguiu-se melhorar a qualidade das amostras e tornar possível diferenciar carcinomas in situ de carcinomas invasivos. Ambas as técnicas possuem vantagens e limitações, sendo a CB o procedimento padrão atual para o diagnóstico inicial do câncer de mama⁷⁻⁹. Sua coleta gera fragmentos com tamanho adequado para análise histopatológica do tumor, ao contrário da punção por agulha fina (PAAF), a qual possibilita apenas a análise citopatológica do material obtido^{4,5,7-9}.

A BAG tornou-se o procedimento diagnóstico de escolha, substituindo a biópsia cirúrgica a céu aberto. Quando comparadas, a BAG é um procedimento mais rápido e mais bem tolerado pelas pacientes, as quais não precisam se submeter a procedimentos de recuperação cirúrgica, lentos e dolorosos^{4,12}. A amostragem de tecido obtido possibilita uma avaliação ampliada da caracterização histopatológica de lesões, além de fornecer material para análise imunoistoquímica⁴⁻⁹.

A utilização da BAG como método para biópsia percutânea teve início na década de

90. O procedimento é realizado utilizando como guia a ultrassonografia ou estereotaxia⁴⁻⁹.

O uso da ultrassonografia é indicado nos casos em que é possível a visualização total do nódulo mamário. É considerado método de melhor escolha por ser mais simples e rápido⁹.

A BAG guiada por estereotaxia é utilizada para obter amostras de tecido de áreas com alterações identificadas somente na mamografia. Nestes casos, a paciente é radiografada antes, sendo realizado um cálculo estereotático (espacial) da localização exata da lesão mamária. Esta técnica é utilizada nos casos de microcalcificações, áreas de assimetria focal e distorção da arquitetura mamária^{6,9-10}.

Para realização do exame, utiliza-se uma pistola automática com agulha de longo alcance (2,3 cm). Na recomendação internacional⁹, o calibre de agulha para a CB é de 14-gauge, podendo ser utilizado, em alguns casos, agulhas de 16-gauge e 18-gauge. A técnica de biópsia é chamada de “mão livre” (freehand)^{4, 7-9}, em que o radiologista manuseia o transdutor da ultrassonografia com uma mão e a pistola com a outra. Assim que efetivado o disparo da pistola do exame, deve-se confirmar ecograficamente se a agulha está dentro do nódulo, antes de iniciar a coleta dos fragmentos⁴⁻⁹. Essa técnica é considerada de baixa complexidade e comumente realizada em nível ambulatorial⁴⁻¹².

Entre os fatores que aumentam a sensibilidade da amostra obtida por BAG, destaca-se que os fragmentos devem ser: em número mínimo de cinco; intactos, homogêneos, esbranquiçados e que afundem rapidamente na solução com formaldeído^{4,6,7}.

São listados como vantagens da técnica de BAG: possibilidade de coleta da maior quantidade de material; possibilidade de avaliação do grau tumoral e dos receptores hormonais; obtenção da imagem em tempo real durante a realização do exame; possibilidade de acessibilidade de todas as áreas da mama; baixa incidência de complicações; menor desconforto da paciente; rapidez do procedimento, que dura em torno de 20 minutos; custo diminuído quando comparado a biópsia cirúrgica^{4,6-12}. No entanto, alguns desconfortos podem ocorrer e devem ser relatados às pacientes submetidas a esta técnica, tais como: dor, que gera necessidade de anestesia local, pequenos sangramentos que podem levar ao surgimento de hematomas, além de suscetibilidade para infecções, perfuração torácica e reflexo vagal^{4,9}.

São detalhadas como limitações técnicas a este método a dificuldade de visualização de lesões císticas ou nódulos < 5 mm e na presença de implantes de silicone. No caso de nódulos < 5 mm, estes podem, em alguns casos, ser retirados por completo durante a biópsia, dificultando a marcação cirúrgica. Para esses casos é realizado implante de um clipe metálico

que servirá como marcador para cirurgia posterior^{4,6-12}.

2.4 Histopatologia e grau tumoral do câncer de mama

O material proveniente dos fragmentos da BAG permite uma avaliação tripla de doença de mama^{11,13}. Além do diagnóstico histopatológico e grau tumoral, existe uma crescente demanda por informações de prognóstico imunohistoquímico, em relação a determinação da expressão de: receptores de estrogênio (RE), de progesterona (RP), de Ki 67 e de HER2 para o planejamento do tratamento^{11-13;37-47}.

Os parâmetros histopatológicos são considerados como prognósticos clássicos em câncer de mama^{50,53}. O patologista desempenha papel fundamental no diagnóstico acurado e na subsequente avaliação preditiva para nortear as decisões de conduta e tratamento dos tumores de mama^{53,54,58,60}.

Dessa forma, a patologia da BAG e da EC são essenciais para abordagem multidisciplinar do carcinoma mamário^{53,53}, compreendendo a citopatologia, relacionada a prognóstico inicial, e a anatomopatológica, que fornece o diagnóstico e classifica os tumores.

O exame anatomopatológico é obtido através da análise dos cortes histológicos corados pela hematoxilina e eosina. As demais informações são verificadas por meio da aplicação de técnicas especiais como a imunohistoquímica, citometria de fluxo e biologia molecular pelo patologista^{53,54,58,60}.

Atualmente, consenso do College of American Pathologists^{53,54,58} estabelece os fatores que devem ser considerados para que o exame anatomopatológico possa estabelecer o diagnóstico final do carcinoma mamário, o que inclui, o estadiamento e o prognóstico, repercutindo, portanto, em todo o planejamento do tratamento de câncer de mama.

Nesse contexto, o fator inicial é o correto preenchimento da requisição do exame feita pelo mastologista ou oncologista, a qual deve conter todas as informações para subsidiar o patologista durante a realização do exame macroscópico e microscópico para conclusão diagnóstica. A ausência de quaisquer informações poderá levar o patologista à amostragem inadequada, o que comprometerá o diagnóstico final⁶³.

A remessa do material é outro fator que interfere na execução adequada do exame^{58,60,63}. O EC ou os fragmentos da BAG devem ser enviados de forma intacta ao patologista,

preferencialmente a fresco, entre duas a três horas após o exame de coleta ou ressecção. Em casos que o envio das amostras possa demorar, estas devem ser colocadas em um fixador de tecidos⁶⁴ para que não ocorra comprometimento do material

No caso de espécimes cirúrgicos, as lesões suspeitas de malignidade ou já com diagnóstico prévio devem ter suas margens indicadas por fios cirúrgicos para melhor posicionamento da peça ou para orientar a avaliação das margens de ressecção^{53,54,58,63}. A presença de exames de imagem e dispositivo de fio metálico devem estar junto a peça cirúrgica quando indicada microcalcificações na lesão⁶³.

O exame anatomopatológico é realizado em três etapas: a macroscópica, a microscopia e conclusão diagnóstica, sistematizado através de protocolos internacionais^{53,54,58,60}. A macroscópica baseia-se na descrição da dissecação das amostragem do espécime cirúrgico ou fragmentos da CB. No caso da peça ser cirúrgica^{53,54,58,60,63}, avalia-se o tamanho tumoral, medindo-se em três dimensões, sendo a maior delas usada para o estadiamento. Para tumores pequenos, a medida é feita em cortes histológicos, pois é mais fidedigna. Outros dados cirúrgicos avaliados são: medida da distância do tumor até a pele e até a margem profunda da ressecção, comprometimento da pele e da papila e o comprometimento das margens cirúrgicas, que pode ser confirmado durante o exame microscópico.

As características citológicas e o padrão de crescimento das células neoplásicas são avaliados por meio de exame microscópico^{16-18,61,62,64}, o qual possui características específicas que permitem estabelecer a classificação histológica do tumor.

A microscopia avalia, ainda, outros parâmetros do tumor, que são considerados fatores prognósticos, como o grau histológico, a necrose tumoral, a invasão de vasos linfáticos e sanguíneos, a presença de receptores de estrogênio e progesterona e o envolvimento de linfonodos^{61,62,64}.

Apesar de ser considerado como a referência na avaliação da dimensão tumoral, o exame anatomopatológico pode apresentar algumas limitações relacionadas^{60,63}. Os carcinomas raramente são regulares e bem definidos, podendo não representar o maior diâmetro do tumor. A determinação precisa do tamanho tumoral pode ser difícil nos casos de espécimes com margens histológicas indistintas. A fixação antes da realização da medida do tumor pode causar alguma retração de bordas, sendo que o tamanho macroscópico pode não equivaler ao tamanho microscópico da lesão.

A maioria dos carcinomas de mama são derivados do revestimento do epitélio dos

ductos ou lóbulos; conseqüentemente, eles são classificados como carcinoma ductal ou lobular^{14,15}.

Para a caracterização morfológica do carcinoma de mama é preciso responder se o tumor é limitado ao componente epitelial da mama (carcinoma in situ) ou invasor do estroma, quando tornar-se carcinoma invasivo¹⁴. Também se avalia as características citoarquitetônicas para determinar se o tumor é ductal ou lobular¹⁴⁻¹⁸.

A classificação atualizada da OMS reconhece a existência de, pelo menos, 17 tipos especiais histológicos distintos o carcinoma mamário¹⁶. A maioria dos carcinomas da mama são classificados como carcinoma ductal invasivo, agora denominados^{16,17}: sem outra especificação (SOE) ou tipo não especial (NTE). Esse grupo de neoplasias compreendem adenocarcinomas que falham em exibir características suficientes para garantir sua classificação em um tipo especial¹⁶⁻¹⁸.

Os tipos histológicos mais comuns de carcinoma epitelial da mama são descritos como¹⁶⁻¹⁸:

Carcinoma tipo não especial (ductal), sendo o tipo mais comum de câncer de mama invasivo, representando 50% a 80% das lesões^{18,19}. Caracterizam-se histologicamente por “cordões e ninhos” de células com quantidades variadas de formação de glândulas e características citológicas que variam de brandas a altamente malignas.

Carcinoma lobular infiltrante, compreendem cerca de 8% dos cânceres de mama invasivos. Microscopicamente, são caracterizados por pequenas células que se infiltram insidiosamente no estroma mamário e no tecido adiposo individualmente e em um único padrão.

Carcinoma ductal/lobular misto - Uma aparência histológica mista compreendendo características ductais e lobulares é definida como um carcinoma invasivo misto. Estes compreendem 7% dos cânceres de mama invasivos.

Outros tipos histológicos de câncer de mama incluem carcinomas metaplásicos, mucinosos, tubulares, medulares e papilares. Juntos, eles representam menos de 5% dos cânceres invasivos¹⁶⁻¹⁹.

O carcinoma ductal in situ^{18,19} representa um grupo heterogêneo de lesões pré-cancerosas confinadas aos ductos e lóbulos mamários sendo potencialmente uma lesão precursora do câncer de mama invasivo.

O câncer de mama microinvasivo¹⁹ geralmente se apresenta como uma massa palpável. No exame patológico, é um carcinoma invasivo da mama, onde o foco maior não é mais do que 1 mm. Ele tende a ser associado com DCIS de alto grau e necrose tipo comedo.

A mama também pode dar origem a outras neoplasias invasivas, independentes do câncer de mama primário. Esses tumores raros incluem sarcoma, doença de Paget, tumor de phyllodes e linfoma. É necessária uma biópsia para distinguir esses tumores do câncer de mama primário¹⁶⁻¹⁸.

Os sarcomas da mama são tumores raros, histologicamente homogêneos, que surgem do tecido conjuntivo dentro da mama. Eles podem ressurgir após terapia de radiação, ou no contexto do linfedema.

A doença de Paget se apresenta como uma lesão crua, escamosa, vesicular ou ulcerada que começa no mamilo e se espalha para a aréola. Mais de 80% dos casos estão associados a um câncer de mama geralmente positivos para HER2.

Os tumores de filódios são tumores de mama fibroepiteliais incomuns que podem se comportar de maneira variável e são classificados como benignos, limítrofes ou malignos com base em critérios histológicos.

Por fim, o linfoma geralmente se apresenta como uma massa mamária unilateral indolor, de classificação não-Hodgkin, característico de mulheres mais velha, comumente de linfócitos tipo B.

Para realizar a classificação do grau tumoral são consideradas: formação de túbulos como expressão de diferenciação glandular, pleomorfismo nuclear e contagens mitóticas. Ainda, é utilizado um sistema numérico de pontuação de 1 a 3 para garantir que cada fator seja avaliado de forma independente. A formação glandular é avaliada em todo o tumor, sendo considerada avaliação de baixa potência. O pleomorfismo nuclear é avaliado na área amostral e a contagem mitótica é realizada para a área que exibe a maior proliferação nas células^{17,18, 20}. Desse modo, é possível agrupar os cânceres de mama em dois grandes grupos, de acordo com os fatores de bom e mau prognóstico.

Tumores de diferentes graus histológicos mostram perfis moleculares distintos na genômica e nos níveis imunistoquímicos, sendo utilizados para avaliação prognóstica da doença^{17,19,20}.

2.5 Biomarcadores tumorais

O primeiro exame a demonstrar uma reação imunoistoquímica (IHQ) foi realizado há cerca de 70 anos, quando se introduziu a técnica de marcação através de anticorpos com produtos fluorescentes. Desde então, a constante modernização dos métodos permitiu que esse procedimento seja padrão ouro de escolha para determinar prognóstico do câncer de mama.

O procedimento de IHQ define os biomarcadores tumorais e é aplicado a partir de técnicas qualitativa. As aplicações quantitativas são realizadas sempre que é necessário determinar a intensidade de antígeno na amostra da doença. Os testes atuais apresentam excelente validação da concordância entre interobservadores patologistas e interlaboratorial.

Atualmente, não é possível planejar tratamento para câncer de mama sem a expressão dos biomarcadores tumorais. Isso porque, os mesmos, são fortes fatores preditivos de resposta a tratamentos e para estabelecer prognóstico a longo prazo. Ensaios de biomarcadores como o receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor de crescimento epidérmico humano fator 2 (HER2) e Ki-67 são usados como substitutos para o perfil de expressão gênica e são medidos com métodos imunoistoquímicos ou hibridização *in situ*^{15,30,31}. Esse conjunto de avaliação representa o ponto-chave para adequar o tratamento¹⁵⁻³⁰.

As primeiras hipóteses de que hormônios poderiam influenciar na oncogênese, aumentando a incidência de neoplasias, foi publicada por Bitter et al²⁵. Hoje sabe-se que os hormônios induzem proliferação celular com consequentes mutações genéticas que darão origem à célula neoplásica²²⁻²⁵. Ainda não está claro quais são os genes específicos que estão envolvidos na progressão das neoplasias hormônio-dependentes. Contudo, contudo, a expressão positiva de receptores de estrogênio e progesterona estão envolvidos na carcinogênese hormonal, tornando as neoplasias hormônio-dependentes mais responsivas à tratamentos de supressão hormonal, sendo considerado bom prognóstico no câncer de mama^{15,19,20-25}.

Para a determinação da expressão de RE e RP são utilizados como métodos de avaliação^{49,53,56-58}: imunoistoquímica (IHC), bioquímica de carbono-dextrano, imunofluorescência e de reação em cadeia da polimerase de transcrição (RT-PCR). O uso dos termos positivo ou negativo é de consenso atual, sendo considerado positivo quando > 1% no caso de RE e > 1% no caso de RP^{61,62}.

Em relação ao estado dos receptores hormonais, este é definido de acordo com a porcentagem de núcleos corados positivamente, sendo que os valores de coloração variam de 0% a 100%. O relatório também deve incluir a intensidade da coloração: fraca, moderada ou intensa⁵⁶⁻⁵⁸.

Outro método adotado para quantificar os receptores hormonais é o escore de Allred⁶⁴. Esse sistema é considerado de análise semiquantitativa. O exame consiste em um escore de razão: a proporção estimada de células positivas para expressão de RE e RP, em um intervalo de 0 a 5; e um escore de média de células positivas, com um intervalo de 0 a 3. A proporção e o índice de intensidade são somados para obter a pontuação total, a qual varia de 0 a 8^{61,62,64}.

O Estrogênio é um importante controlador do crescimento das células tumorais e seus receptores controlam este efeito, sendo considerados os marcadores de melhor prognóstico^{49,53,56-58}. Técnicas de DNA recombinante podem determinar a sequência de genes para a síntese de receptores⁴⁹. Há 2 tipos de receptores: Alfa: no cromossomo 6 e Beta: no cromossomo 14. A célula epitelial mamária normalmente apresenta predomínio de receptores beta sobre alfa. Na célula cancerosa, a proporção se inverte. Os receptores alfas promovem proliferação celular, enquanto os tipos beta estimulam a morte celular^{49,56}.

A superexpressão de RE^{49,56} se refere a maior sensibilidade do epitélio ao estrogênio, aumentando o risco da neoplasia. Tumores diagnosticados na pós-menopausa podem apresentar maior positividade para RE. Algumas evidências apontam que a progressão e proliferação celulares depende da expressão dos receptores de estrogênio⁶⁰⁻⁶¹. Quanto maior o tempo de exposição, maior a ação.

A identificação de Receptor de Progesterona^{49,56,60,61} está associada com melhor resposta à terapia hormonal, porém é um indicador de mau prognóstico. Os receptores de progesterona são induzidos pelo estrogênio, sendo importantes marcadores prognósticos e preditivos.

A expressão do receptor de estrogênio⁴⁹ e progesterona permite a identificação de pacientes que se beneficiam do tratamento hormonal tanto no contexto adjuvante quanto na doença metastática.

O gene HER2, receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, é responsável pela produção da proteína HER2, considerada uma proto-oncogênese. Essa proteína, dispersa pela membrana celular e núcleo, em quantidades normais, tem um papel

importante no crescimento e desenvolvimento de uma vasta categoria de células epiteliais. No entanto, uma mutação aleatória neste gene pode levar ao desenvolvimento de câncer^{15,19,20-24}.

Quando se realiza a avaliação IHQ em amostras de tecido mamário, é analisado e pesquisado a sobreexpressão do receptor HER2, ou do gene HER2/neu. Essa alteração corresponde a um subtipo específico, denominado câncer da mama HER2 positivo (HER2+). O *status* HER2 amplificado resulta em diversas cópias do gene, havendo produção excessiva da proteína HER2 transformando a oncogênese em um comportamento tumoral mais agressivo²²⁻²⁴.

Na clínica, muitos estudos demonstraram que o aumento da expressão do HER2 está associado a um pior prognóstico²³. Estes estudos^{20,22,23} sugerem que existe uma relação entre o *status* HER2 amplificado e a resistência hormonal, sendo um possível marcador de resistência a certos tratamentos endócrinos e quimioterápicos^{21,22,23,26}.

Já o Ki67 é um antígeno nuclear que faz parte da estrutura proteica conhecida como suporte cromossômico, presente na proliferação celular, considerado um marcador da proteína nuclear expressa durante todas as fases do ciclo^{30,31}. O Ki67 pertence à família dos receptores de fatores de crescimento de membrana, relacionado ao receptor para fator de crescimento epidermal.

As informações sobre a proliferação de Ki67 são provenientes de método de citometria de fluxo e dos métodos imunistoquímicos, cuja concentração está ligada à atividade de divisão celular. Sua elevada proliferação celular, refletida pela superexpressão do Ki67, indica pior prognóstico nas neoplasias mamárias²⁸⁻³¹.

Seu uso crescente no diagnóstico rotineiro do câncer de mama tem sido recomendado recentemente pela Conferência de consenso de St. Galle^{28,29}. A categorização do Ki-67 alto ou baixo usa a expressão em porcentagem (%) sem a inclusão de valores de corte³⁷, embora o ideal limiar ainda é uma questão de debate²⁷⁻³¹. Como consequência dessa recomendação, quando o objetivo é reconhecer pacientes de alto risco, é utilizado a expressão de Ki67 para o ponto de corte de 20%, considerada mais confiável e reprodutível do que o ponto de corte de 14%, presente em consensos anteriores^{28,29,30}.

2.6 Neoplasia mamária e a heterogeneidade tumoral

A neoplasia mamária é uma doença de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. Até o final da década passada, pacientes diagnosticadas com esse tipo de tumor eram tratadas de forma similar¹⁵. As condutas de tratamento eram baseadas principalmente na classificação morfológica, o que não explicava porque casos com o mesmo diagnóstico e estadiamento poderiam ter desfechos marcadamente diferentes^{15,32,33-34}.

Hoje, a partir de estudos genéticos, sabemos que a heterogeneidade observada dentro dos tumores de mama vem da instabilidade do genoma, que modelam a evolução do tumor durante o seu crescimento³³. Os processos de mutação evoluem ao longo da vida, talvez ao longo de anos e até décadas, e contribuem para uma ampla manifestação da variação genética³⁵.

Cada tumor de mama tem uma linhagem subclonal dominante que pode representar mais de 50% das células tumorais expressas na lesão³⁴. A expansão desses subclones ocorre de forma intensa e proliferativa no início do tumor. Essas expressões podem se acumular em mutações de linhagens ativas, ou podem tornar-se inativas. Essas linhagem inativas, posteriormente, podem vir a receber capacidade de proliferação substancial por aquisição de algum tipo de mudança genômica³²⁻³⁶.

As gerações de heterogeneidade fenotípica e genética intratumoral são atribuídas à evolução clonal e às células-tronco cancerígenas, que juntas, dão origem a um tumor com ecossistemas celulares complexos³²⁻³³. Cada ecossistema contém várias subpopulações de células tumorais e entidades estromais, que, dependendo de sua composição, podem influenciar a sobrevivência, as respostas a terapia e o crescimento global do tumor. Porém, são essas várias subpopulações celulares que levam a manifestação da heterogeneidade intratumoral no câncer de mama³²⁻³⁵.

Tradicionalmente, a heterogeneidade intratumoral no câncer de mama tem sido documentada em termos de diferentes subtipos histológicos, manifestações de diferentes marcadores tumorais específicos, perfis de sensibilidade ao tratamento e desfechos clínicos alterados, conforme a classificação dos pacientes. Os resultados de estudos de perfis moleculares de alto rendimento revelaram posteriormente a verdadeira extensão dessa heterogeneidade³⁴.

Essa heterogeneidade pode se manifestar como variação morfológica e bioquímica³².

A heterogeneidade do tumor provavelmente surge de uma combinação de diferenças celulares intrínsecas, de alterações genéticas e epigenéticas, bem como a variação do microambiente. Essa variação no fenótipo do tumor fornece a base para a evolução do tumor, com implicações para processos biológicos críticos, incluindo a progressão da doença e resistência à terapia^{32-35,58}.

A heterogeneidade intra-tumoral³²⁻³⁵ no câncer de mama permanece relativamente inexplorada, parcialmente devido aos desafios na caracterização quantitativa de como deve-se medir essa heterogeneidade.

Para complicar ainda mais este cenário, a expressão heterogênea do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) e HER2 foi relatada em diferentes áreas do mesmo tumor^{34, 37,58}. Além disso, discordância, em termos de expressão de ER, PR e HER2, também foi relatada entre tumores primários e suas lesões metastáticas correspondentes. Estudos de perfis moleculares de alto rendimento confirmaram que a heterogeneidade intratumoral espacial e temporal dos cânceres de mama existe em um nível além das expectativas comuns^{33,34}.

Devido à heterogeneidade intratumoral, é consenso que uma única amostra de um tumor pode não ser suficiente para fornecer uma caracterização completa que represente o tumor inteiro⁵⁸. Por exemplo, o uso da core biópsia em um recém-diagnosticado câncer de mama para análise de biomarcadores não deve ser baseado em uma única amostra. Idealmente, há consenso para o uso de cinco fragmentos⁴⁻⁹ mínimos, pois esses estudos vão determinar o curso do tratamento e a heterogeneidade nesses fatores pode complicar a tomada de decisão terapêutica.

2.7 Achados associados entre a Core Biópsia e a peça cirúrgica: estudos e resultados relevantes

A expressão heterogênea do câncer de mama é responsável por divergências encontradas no momento do diagnóstico, podendo estar associado ao método adotado para este fim^{32,34,36}. A literatura mostra concordância entre a correlação da BAG junto a EC relacionado ao diagnóstico da histológico e a imunohistoquímica dos tumores³⁷⁻⁴⁷.

Porém, quando se aprofunda uma pesquisa junto a literatura atual, presente em banco

de dados nacionais e internacionais, verifica-se poucos estudos direcionados a este tipo de avaliação.

Nos estudos que apresentam o tema proposto, são encontradas divergências relativas a esse tópico. Nessas publicações, as análises apresentadas incluem estudos com um pequeno número de amostras e resultados com significativa discrepância entre os mesmos. Além disso, alguns estudos apresentarem amostras pequenas para análise. Poucos estudos apresentam associação de concordância do Ki67, grau tumoral e tipo histológico.

As concordâncias de análise entre as BAG e os EC são de pouca documentação, dada a relevância do assunto, uma vez que mesmo na presença de doença residual, há também a preocupação sobre as alterações no perfil do tumor devido ao tratamento efetuado³⁷⁻⁴⁷.

Além disso, devido à possibilidade de distribuição heterogênea de antígenos dentro do tumor, a CB pode não refletir com precisão as características histológicas e o perfil biológico do tumor.

A partir da seleção de artigos realizada nos bancos de dados mencionados anteriormente, foram analisados na íntegra os dez estudos a seguir conforme apresentados na tabela 0.

Tabela 0 – Seleção de estudos de relevância para o tema proposto da dissertação.

Estudo	N casos	Concordâncias %					
		RE	RP	HER2	Ki67	Grau tumoral	Tipo histológico
Arnedos, M. et all., 2009	332	98,2	85	98,8	----	-----	-----
Tamaki, K. et all., 2010	353	92,9	77,9	89,3	----	84,4	76,8
Ricci, M.D. et all., 2012	69	95	82	78	100	----	----
Mohammad, M. et all., 2014	30	96,7	90	93,4	----	66,6	100
Yamanouchi, K. et all., 2014	29	96,4	82,1	----	----	63	----
Ge, W. et all., 2015	177	87,3	75,9	94,9	62	----	----
Meattini, I. et all., 2016	101	94,1	88,1	84,3	----	----	----
Nakamura, R. et all., 2016	1307	95	84	97	----	----	----
Davidson, T. et all., 2018	254	----	----	----	----	----	91,3
Clark, B. Z. et all., 2018	99	99	95	----	----	----	----

A partir da análise desses estudos, pode-se observar que seis estudos apresentados^{39-42, 45,46} possuem n <150 pacientes.

Apenas os estudos Tamaki K. et al³⁸; Mohammad M. et al⁴²; e Davidson T. et al⁴⁷, 2018 apresentam avaliação para concordância em relação ao tipo histológico da BAG versus a EC. Em especial o estudo de Davidson T. et al⁴⁷ que avaliou 254 pacientes quanto a

concordância somente dos dados de identificação patológica imuno-histoquímica dos espécimes e obteve grau de concordância de 91,3% dos casos (n=232).

A associação do grau tumoral esteve presente em apenas 3 estudos, Tamaki K. et al³⁸; Mohammad M. et al⁴² e Yamanouchi K. et al⁴¹, com o número de concordância respectivamente de 84,8%, 66,6% e 63%.

A apresentação de análise do Ki67 ocorreu em apenas dois estudos, com grande divergência nas análises da CB versus a PC. O estudo de Ricci, M.D. et al³⁹, encontrou 100% de concordância ao contrário do estudo de Ge, W. et al⁴⁰, com 62% de concordância.

Todos os estudos apresentaram índices de concordância para receptores de estrogênio. Quanto a expressão de RE, os estudos Arnedos M. et al³⁷; Tamaki K. et al³⁸; Ricci MD et al³⁹; Mohammad M et al⁴²; Yamanouchi K. et al⁴¹; Meattini I. et al⁴⁵; Nakamura R et al⁴⁴; Clark B Z et al⁴⁶, relatam concordância aproximada de 98,2%; 92,9%; 95%; 96,7%; 96,4%; 94,1%; 95% e 99% respectivamente. Apenas o estudo de Ge W. et al⁴⁰ apresentou concordância menor que a dos demais, porém muito próxima, de 87,3%.

Todos os estudos apresentaram índices de concordância para receptores de progesterona. Em relação a expressão de RP os resultados apresentados tiveram maior variação, sendo em ordem decrescente de concordância, os estudos Clark, B. Z. et al⁴⁶; Mohammad M. et al⁴²; Meattini I. et al⁴⁵; Arnedos M. et al³⁷; Nakamura R. et al⁴⁴; Yamanouchi K. et al⁴¹; Ricci M.D. et al³⁹; Tamaki K. et al³⁸ e Ge W. et al⁴⁰, respectivamente: 95%; 90%; 88,1%; 85%; 84%; 82,1%; 82%; 77,9% e 75,9%.

Por fim, a análise da expressão de HER2 contem também divergências, sendo os estudos de maior concordância: Arnedos, M. et al³⁷, com 98,8%; Nakamura, R. et al⁴⁴, com 97%; Ge, W. et al⁴⁰, com 94,9% e Mohammad, M. et al⁴², 93,4%. Os estudos com menor índice de concordância, porém estatisticamente significativas foram: Tamaki, K. et al³⁸, 89,3% dos casos; Meattini, I. et al⁴⁵, 84,3% e Ricci, M.D. et al³⁹, com apenas 78% de concordância entre suas amostras.

3 MARCO CONCEITUAL

O marco conceitual deste estudo iniciou no Hospital Moinhos de Vento (HMV), nas reuniões semanais multidisciplinares realizadas pelo Núcleo Mama, vinculado ao Centro de Oncologia da referida instituição. Nessas reuniões, são discutidos assuntos variados relacionados ao câncer de mama, tais como: casos clínicos, atualizações da área, apresentação de trabalhos de pesquisa, planejamento de campanhas, entre outros assuntos.

Dentre os problemas encontrados e debatidos nas reuniões, um dos mais citados é a divergência de resultados entre as biopsias percutâneas e peça cirúrgica correspondente. Por isso, iniciou-se uma pesquisa em banco de dados para buscar artigos relacionados ao tema e elaborou-se um projeto de pesquisa para avaliar essa associação em pacientes assistidos no Hospital Moinhos de Vento.

Com os resultados do estudo proposto, é possível confeccionar artigo com dados de relevância para prática clínica relacionada ao uso da BAG como método de primeira escolha diagnóstica e também avaliar a qualidade da assistência prestada as pacientes do Centro de Oncologia do HMV.

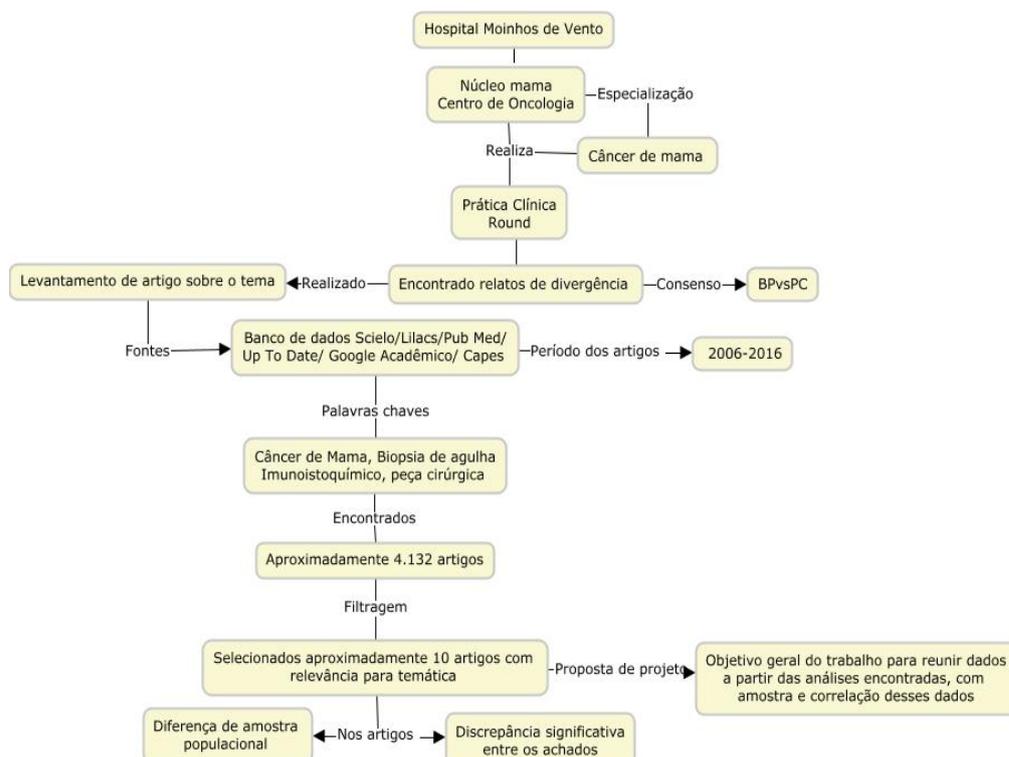


Figura 4. Marco conceitual

4 JUSTIFICATIVA

A biópsia com agulha percutânea de nódulos mamários é largamente utilizada no diagnóstico inicial de tumores de mama^{6,13}. Este método rápido e eficaz pode evitar cirurgias desnecessárias, reduzir custos relacionados ao tratamento e é o procedimento adotado em quase 90% dos casos^{11,13,15,18}.

Parece haver considerável concordância entre o que é determinado pela biópsia por agulha grossa (BAG) versus o espécime cirúrgico (EC), para análises histológica e de IHQ. Porém, existem poucos estudos avaliando os índices de correlação das mesmas^{13,18,37-45}.

Além disso, existem dúvidas se a pequena quantidade de amostras obtidas a partir da BAG possa, de fato, refletir com precisão as características histológicas globais em que as células patológicas dos tumores de mama podem expressar, devido a heterogeneidade intrínseca da patologia^{23,24,32,34}.

O presente estudo buscou avaliar a concordância dos resultados de: tipo histológico, grau histológico do tumor e marcadores tumorais ER, PR, HER2 e Ki67 em peças obtidas por BAG versus EC definitiva. Também buscou a importância do número de fragmentos obtidos na BAG para análise histopatológica e imunoistoquímica dos espécimes.

Justifica-se, portanto, este estudo, devido a sua aplicabilidade no aprimoramento da prática clínica, secundária à informações mais precisas obtidas a partir das análises mencionadas. Os resultados contribuirão para utilização da BAG no correto diagnóstico e tratamento das pacientes.

5 OBJETIVOS

5.2 Objetivo primário

Avaliar a correlação dos achados histopatológicos e imunoistoquímicos de biópsias percutâneas por agulha grossa (BAG), de pacientes com câncer de mama, com os achados encontrados nos espécimes cirúrgicos (EC) correspondentes.

5.3 Objetivos secundários

1) Definir as características patológicas tumorais encontradas nas biópsias por agulha grossa e compará-las com os espécimes cirúrgicos correspondentes no que se refere ao tipo histológico, grau histológico, tamanho tumoral, expressão de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), HER2 e Ki67.

2) Avaliar se o número de fragmentos obtidos por BAG de biópsia interfere na correlação entre os resultados obtidos em biópsias por agulha grossa e espécimes cirúrgicos.

6 REFERÊNCIAS

1. Bray F, et al. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018.
2. Siegel RL, Kimberly DM, Ahmedin J. "Cancer statistics, 2017." *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017; 67.1: 7-30.
3. Brasil, I. N. C. A. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. *Rio de Janeiro: INCA*, 129.
4. Harvey JA, Ruth EM. "US-guided core needle biopsy of the breast: technique and pitfalls." *Radiographics*. 1998; 18.4: 867-877.
5. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, et al. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. *Ann Surg*. 2005; 242:701–7.
6. Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, et al. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology*. 2003; 226:779–82.
7. Rocha, RD, et al. Passo-a-passo da core biópsia de mama guiada por ultrassonografia: revisão e técnica. *Radiologia Brasileira*. 2013; 46.4: 234-241.
8. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology*. 1993; 187:507–11.
9. Harvey JA, Moran RE. US-guided core needle biopsy of the breast: technique and pitfalls. *Radiographics*. 1998; 18:867–77.
10. Klimberg VS, Amy R. Ultrasound image-guided core biopsy of the breast. *Chinese clinical oncology*. 2016; 5.3.
11. Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2007; 60:1300-6.
12. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2002; 40: 483–500.

13. Ribeiro-Silva, A. Core biopsy: uma técnica confiável para o diagnóstico histopatológico do câncer de mama. *J Bras Patol Med Lab*; 2012; 48(1), 8-9.
14. Makki, J. "Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance." *Clinical Medicine Insights: Pathology* 8; 2015; CPath-S31563.
15. Amin, MB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017; 67.2: 93-99.
16. Lakhani SR, Ellis IO, et al. Classificação da OMS de Tumores, 4ª edição. Lyon: IARC WHO Classification of Tumors, IARC Press 2017.
17. Gospodarowicz, MK., James D.B, Christian W, et al. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons, 2017.
18. Giuliano, AE, Stephen BE, Gabriel NH. AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018; 25.7: 1783-1785.
19. Cintra JRD, Teixeira MTB, Diniz RW, Junior HG, Florentino TM, De Freitas GF, Guerra MR, et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2012; 58(2), 178-187.
20. Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(5): 303-313.
21. Almeida SM, Cúrcio VS, Perez AA, Gomes DS, Gobbi H. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. *J Bras Patol Med Lab*. 2009; 45(3), 213-222.
22. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–752.
23. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine. *The Oncologist* 2009; 14, 320-368.
24. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão de literatura). *Rev Bras Cancerol*. 2001; 47(4), 377-88.
25. Bitter JJ. The causes and control of mammary cancer in mice. *Harvey Lect*, 1948; v.42, p.221-246.

26. Silva AED, Serakides R, Cassali GD. Hormonal carcinogenesis and hormone dependents neoplasm. *Ciência Rural*; 2004; 34(2),625-633.
27. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015; 26:1533–1546.
28. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24:2206–2223.
29. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, Obermann E, Ohlschlegel C, Padberg B, Rakozy C, Sancho Oliver S, Schobinger-Clement S, Schreiber-Facklam H, Singer G, Tapia C, Wagner U, Mastropasqua MG, Viale G, Lehr HA. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss working group of breast-and gynecopathologists. *PLoS One*. 2012; 7: e37379.
30. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11:174–183.
31. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2015; 23(28): 7212-7220.
32. McGranahan N, Charles S. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer cell*. 2015; 27(1): 15-26.
33. Greaves M, Carlo CM. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012; 481.7381: 306.
34. Nik-Zainal, Serena, et al. "The life history of 21 breast cancers." *Cell* 149.5 (2012): 994-1007.
35. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat. Rev. Genet*. 2012; 3: 415–428.
36. Ashworth A, Christopher JL, Jorge SRF. Genetic interactions in cancer progression and treatment. *Cell*. 2011; 145(1): 30-38.

37. Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, et al. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol.* 2009; 20:1948–1952.
38. Tamaki K, Sasano H, Ishida T, Miyashita M, Takeda M, Amari M, Ohuchi N, et al. Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. *Cancer science*, 2010; 101(9), 2074-2079.
39. Ricci MD, Calvano Filho CM, Oliveira Filho HR, Filassi JR, Pinotti JA, et al. Analysis of the concordance rates between core needle biopsy and surgical excision in patients with breast cancer. *Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58: 532–536.
40. Ge WK, Yang B, Zuo WS, Zheng G, Dai YQ, Han C, Zheng MZ, et al. Evaluation of hormone receptor, human epidermal growth factor receptor-2 and Ki-67 with core needle biopsy and neoadjuvant chemotherapy effects in breast cancer patients. *Thoracic Cancer*, 2015; 6(1), 64-69
41. Yamanouchi K, Minami S, Kuba S, Kawakami F, Sakimura C, Kinoshita N, Eguchi S, et al. Is it practical to determine the therapeutic strategy for breast cancer by evaluating pathological findings in core needle biopsy specimens? *Acta Medica Nagasakiensia.* 2014; 59(2), 41-45.
42. Mohamed M, Memar B, Aliakbaian M, Shakeri MT, Samadi M, Jangjoo A. Accuracy of prognostic and predictive markers in core needle breast biopsies compared with excisional specimens. *Breast Care.* 2014; 29(2), 107-107.
43. Ares SL, Gercovich N, et al. Discrepancies between immunohistochemistry (IHC) from core biopsy (CB) and surgical specimen (SP) in patients with early breast cancer (EBC): A clinical decision-making challenge. *J Clin Oncol.* 2016; 34.
44. Nakamura R. et al. "Impact of host and histopathological factors on the discrepancies in estrogen receptor, and progesterone receptor, and HER2 status between core needle biopsy and surgically excised tumors." *The Breast.* 2016; 26: 141-147.
45. Meattini I, Bicchierai G, Saieva C, et al. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: single-institution experience and review of published literature. (pii: S0748-7983(16)30965-9) *Eur J Surg Oncol.* 2017; Apr; 43(4): 642-648.

46. Clark BZ, et al. Breast cancer global tumor biomarkers: a quality assurance study of intratumoral heterogeneity. *Modern Pathology*. 2018; 1.
47. Davidson T, et al. Correlations Between Core Needle Biopsy and Excisional Biopsy Findings in Suspected Breast Lesions: A Single Center Study. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2018; 20 (7): 401-404.
48. Saha A, et al. Intra-tumor molecular heterogeneity in breast cancer: definitions of measures and association with distant recurrence-free survival. *Breast cancer research and treatment*. 2018; 172 (1): 123-132.
49. Kumar RV, et al. Estrogen receptor, Progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor-2 status in breast cancer: A retrospective study of 5436 women from a regional cancer center in South India. *South Asian journal of cancer*. 2018; 7 (1): 7.
50. Pekar G, et al. Equivocal (HER2 IHC 2+) breast carcinomas: gene–protein assay testing reveals association between genetic heterogeneity, individual cell amplification status and potential treatment benefits. *Histopathology*. 2018.
51. Saslow D, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007; 57(2): 75-89.
52. Nyström L, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *The Lancet*. 1993; 341.8851: 973-978.
53. Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*. 2015; 17(5): 405.
54. Tworek JA, et al. College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference on good laboratory practices in gynecologic cytology: background, rationale, and organization. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013; 137(2): 158-163.
55. American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. Guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 118-145.

56. Wolfe AC, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 18-143.
57. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-10.
58. Demchig D, et al. Observer Variability in Breast Cancer Diagnosis between Countries with and without Breast Screening. *Academic radiology.* 2018.
59. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.*1998 Feb;11(2):155-68.
60. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124(7):966-78.
61. Collins LC, Botero ML, Schnitt SJ. Bimodal frequency distribution of estrogen receptor immunohistochemical staining results in breast cancer: an analysis of 825 cases. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(1):16-20.
62. Fitzgibbons PL, et al. Principles of analytic validation of immunohistochemical assays: guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2014; 138(11): 1432-1443.
63. Pantanowitz L, et al. Validating whole slide imaging for diagnostic purposes in pathology: guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* 2013; 137(12): 1710-1722.
64. Judd RL. Quantitative image analysis (QIA) of HER2 immunohistochemistry (IHC) provides a reproducible, accurate, and cost-effective tool for HER2 assessment of breast cancers. *Laboratory investigation: nature publishing group.* 2007; Vol. 87: 75-81.

7. ARTIGO

LARGE-CORE NEEDLE PERCUTANEOUS BIOPSY vs. SURGICAL SPECIMEN OF BREAST TUMORS: CORRELATION OF FINDINGS IN ANATOMOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EXAMS

Ana Paula Zanon Bampi*; Marcia Silveira Graudenz**; Juliana Giacomazzi***.

*Enfermeira, Especialista em Oncologia, mestranda PPG Ciências Médicas UFRGS;

**Médica Patologista, Doutora em Medicina pela Universidade de Cambridge (1993). Atualmente Professora Titular do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

*** Biomédica, Doutora pela UFRGS - Ciências Médicas/International Agency for Research on Cancer-World Health Organization - IARC-WHO e Pós doutora pela UFRGS - Genética e Biologia Molecular e UFCSPA - Patologia.

Abstract

INTRODUCTION: The breast cancer is a disease of high clinical, morphological and biological heterogeneity. The large-core needle biopsy (LCB) is the diagnostic method of choice in mammary nodules, without the need for surgical intervention, in most cases. This decision must be based in the full agreement of the association of these results with the corresponding surgical exeresis (SE). **OBJECTIVES:** To define if the pathological tumoral characteristics found in the LCB versus the SE are corresponding as to histological type, histological grade, tumoral size and the estrogen (ER) and progesterone receptors (PR), HER2 and Ki67 expression. To evaluate if the findings amongst biopsy and surgical specimen are modified by the number of tumor fragments removed during biopsy. **METHODOLOGY:** retrospective cross-sectional study, including 215 electronic medical records, from 2014 to 2017, from patients diagnosed with breast carcinoma coming from only one institution. **RESULTS:** Perfect agreement indexes were found for ER, *kappa* 0,89. In relation to the agreement of PR, HER2 e Ki-67 moderate indexes were found, 0,67; 0,78 e 0,63 respectively, for $p < 0,05$. In relation to the histological type, the *kappa* index correlation was 0,60, considered substantial. The index of agreement for the histological grade was 0,38, considered minimum. There were found no levels of statistical significance among the LCB and SE

findings with the number of biopsy fragments. **CONCLUSIONS:** The index of agreement from ER, PR, HER2 e Ki67 were 97,6%, 82%, 96,2% e 81,3 respectively and concur with previously published studies on the subject. This article ratified the reliability of anatomopathological and immunohistochemical findings of LCB. It is recommended that findings of HER2 negative in the LCB should be retested when found divergences with SS. It is also suggested that Ki67 expression be tested in both LCB and SS samples. Regarding tumor grade, caution is recommended in its use since its use from the results of LCB does not bring reliable indexes and should be confirmed in the SE.

Key-Words: Breast Cancer, immunohistochemistry, surgical specimen, large-core needle biopsy.

Introduction

Breast cancer is currently the leading cause of death by malignant neoplasia among women. In Brazil, according to Inca estimates (2017), in the 2018-2019 biennium, there will be approximately 59.700 new cases of breast cancer, that represents 29,5% of cancer cases in women. For Rio Grande do Sul, it is estimated 5.110 new cases of mammary carcinoma in the same period¹⁻³.

The neoplasia might be detected by breast self-examination or by diagnostic imaging, through mammography, ultrasound or/and magnetic resonance exams. These exams allow the early detection of the disease and diagnosis through lesion biopsy and anatomopathological exam^{4-10,19,20}.

Currently, Large-core Needle Biopsy (LCB) and Fine Needle Aspiration (FNA) are the most used methods to diagnose breast cancer. Both techniques have advantages and limitations, LCB being the gold standard on breast cancer diagnosis. The sampling through LCB generates fragments with adequate size for histopathological analysis of the tumor, unlike the sample obtained through FNA, that allows, overall, just the cytopathological analysis of the acquired sample^{2,12-20}.

Besides the histopathological diagnosis, there is demand for immunohistochemical determination of the estrogen (ER) and progesterone receptors (PR), Ki67 and expression of HER2 for the planning of the treatment¹⁹⁻²³. This information is of vital importance in

situations where the anatomopathological LCB data, are the only available information to determinate therapeutic strategies previous to the treatment^{21,24,37-40}.

However, breast cancer is a disease of high clinical, morphological and biological heterogeneity, and the information produced by LCB might diverge from that resulting from the surgical exeresis (SE) specimen analysis^{14,20,32-36}.

The current literature shows reliable diagnostic indexes of agreement of anatomopathological and immunohistochemical (IHC) findings of LCB^{10-13,41-53}. Nevertheless, there are few studies on this type of avaluation⁴¹⁻⁵³. Some analyses have a small number of cases, with limited statistical power to detect disagreements. Besides that, the findings show discrepancies between different studies and authors don't always evaluate all biomarkers usually used in breast cancer⁴¹⁻⁵³. Due to the possibility of heterogeneous distribution of antigens within the tumor^{14,20,32-36} the LCB findings might not reflect with exact precision histological characteristics and biological profile of the neoplasia.

The objective of this study is to evaluate if the anatomopathological and immunohistochemical findings of LCB performed in patients with breast cancer diagnosis correlate with the findings in paired surgical specimen (SS), in relation with histological type, histological grade, tumoral size and the estrogen (ER) and progesterone receptors (PR), HER2 and Ki67 expression.

Materials and Methods

Patients

This is a retrospective cross-sectional study that evaluated 215 breast cancer patients attended, diagnosed and treated in Oncology Center of Moinhos de Vento Hospital, in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, through access to the electronic medical records, from 2014 to 2017.

The criteria adopted for case inclusion in the study were: (1) to be female; (2) to have been diagnosed with breast cancer; (3) to have slides and / or blocks of biopsy paraffin and of the surgical resection specimen corresponding to biopsied lesion, registered with the electronic medical record system at Moinhos de Vento Hospital, from 2014 to 2017; (4) to

have anatomopathological and/or immunohistochemical/FISH (when applicable) exams available for access with the electronic medical record system.

The exclusion criteria used was: male patients with a diagnosis of breast cancer; patients treating mammary neoplasia recurrence; patients with neoadjuvant treatment; patients with no core biopsy and surgical resection results in the institution medical record system.

The variables gender, age, affected breast, tumor size in the image evaluation, tumor size in surgical excision specimen, amount of biopsy fragments, histological type, histological grade, ER, PR, HER2, Ki-67. Patients who underwent neoadjuvant chemotherapy were excluded from this study.

Large-core needle biopsy

The LCB were performed under local anesthesia, semiautomatic biopsy gun (Bard Core Biopsy Systems, Arizona, USA), 14-G needle 10 cm in length ultrasound-guided, being observed the recommendation of 5 biopsy fragments per nodule, according to international guidelines⁴⁻¹³.

Tumoral size

The size of the tumor at LCB was determined on imaging tests (mammography, ultrasound or in some cases, magnetic resonance). The tumoral size on SS was obtained from the anatomopathological report.

Pathology

Specimens from LCB fragments and surgical specimen from mastectomies, sectorectomies and quadrantectomies, were fixed in 10% buffered formalin and included in paraffin³⁷⁻⁴⁰. The slides were stained with hematoxylin and eosin and the histological classification of tumors was based on the OMS 2017 classification^{15-18,41}. The Nottingham classification was used to define the histological grade⁶⁰. All patients with anatomopathological reports external to Moinhos de Vento Hospital were internally reviewed.

The ER, PR, HER2, Ki-67 immunohistochemical reactions were automated and performed in the same pathology laboratory, according to international standards from College of American Pathologists³⁷⁻⁴⁰. The following primary antibodies were used: anti-RE, clone 6F11 (Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona); anti-RP: clone 16 (Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona); anti-Her2 / neu: policlonal A0485 (DAKO, Dinamarca); anti-Ki-67: clone Mib-1 (Immunotech, Marseille, France). For the ER and PR status two categories (negative / positive) were established, and considered according to predetermined cut-off values (1% for ER and PR) based on Allred score values^{21,24,27,28,37-40}.

The HER2 status was evaluated by immunohistochemistry, being categorized: 0, no staining or weak membrane staining < 10% of tumoral cells; 1+, weak membrane staining in > 10% of tumoral cells incomplete membrane staining; 2+, weak to moderate, membrane staining > 10% of tumoral cells; and 3+, intense circumferential staining of the membrane > 10% of tumoral cells^{18,19,22,27-40}. The definition of scores followed international standards^{39,40}: from 0 and 1+ for HER2 were categorized as HER2 negatives. All the tumors with IHC 2+ were subsequently tested for gene amplification by hybridization in situ (FISH). Tumors were considered HER2 positive in case of IHC 3+ score or positive FISH.

The categorization of low or high Ki-67 used the percentage of positive tumor nuclei without inclusion of cutoff values³⁷, although the threshold value between high and low proliferation rate remains a matter of debate²⁷⁻³¹. Cutoff values vary widely in the literature from 1 to 28,6%²⁷⁻³¹.

Statistical Analysis

The data were tabulated in Excel® spreadsheet version 365 and the frequency calculations and statistical analyzes were carried out in the SPSS® software version 22. The Chi-squared test for associations and *Kappa* for agreement analyses. For independent variables, the t test was used to compare the mean values of the variables and the Wilcoxon-Mann-Whitney test was used to associate the independent variables. The level of significance was set at 0.05 (IC: 95).

Results

Analysis of the frequency of variables

Age, race and laterality. A total of 215 medical records were analyzed between 2014 and 2017. All patients analyzed were female (n=215). Among these patients, 33% were diagnosed between the ages of 61 and 70 (n=71), the youngest patient being 19 years old and the oldest 90. 98,6% (n=212) of the patients were white and 53% (n=114) had their initial diagnosis related to the left breast. Other frequencies can be evaluated on Table 01.

Table 1 – Categorical variables of age, color and compromised breast;

Variable	Category	N	Frequency
Age	0 - 20	4	1,9%
	21 - 30	1	0,5%
	31 - 40	19	8,8%
	41 - 50	41	19,1%
	51 - 60	46	21,4%
	61 - 70	71	33%
	over 70	33	15,3%
	Total	215	100%
Race	White	212	98,6%
	Mixed	1	0,5%
	Black	2	0,9%
	Total	215	100%
Compromised Breast	MD	101	47%
	ME	114	53
	Total	215	100%

Tumoral size at the LCB. 208 cases were included in the analysis (7 cases of absence of information in the medical records system). As shown in Table 2, 69,2% (144) of tumors were ≤ 2 cm. Tumor size ranged from 0.4 cm to 17 cm, with a mean of 2.02 cm and a standard deviation of 1.77 cm.

Number of Fragments in LCB. Data from 174 electronic records were included. The number of fragments collected ranged from 1 to 11 fragments, with a mean of 3.43 fragments per sample and a standard deviation of 1.6.

Histological type and grade in LCB. Of 215 medical records included the predominant histological type was non-special type carcinoma in 62.3% (134) patients. In the frequency analysis of the histological grade, Grade II was present in 59.9% of the samples, according to data presented in Table 2.

Table 2 – Frequencies of the categorical variables related to the size, histological type and histological grade of the tumor in Large-core needle biopsy.

Variables/Categories	N	Frequency
Tumoral Size		
Tumor \leq 2cm	114	69,2%
Tumors between 2cm and 5cm	54	2,6%
Tumors $>$ 5cm	10	4,8%
Total	208	100%
Absent in the system	7	
Histological Type		
Non-special Type Carcinoma	137	63,7%
Ductal Carcinoma <i>In Situ</i>	24	11,2%
Invasive Lobular Carcinoma	34	15,8%
Mixed Carcinomas	7	3,3%
Others	13	6,0%
Total	215	100%
Histological Grade		
I	45	21,2%
II	127	59,9%
III	40	18,6%
Total	212	100,0%
Absent in the system	3	

Surgical Treatment. Of 215 medical records analyzed, the surgical treatment of choice was mastectomy in 53% (114), followed by sectorectomy (44.2%) (95) and quadrantectomy in 2.8% (6) of the cases.

Tumoral size in surgical specimens. 213 cases were evaluated (2 absent in the system). As shown in Table 3, 68,1% (145) of tumors were \leq 2 cm. Tumor size ranged from 0.2 cm to 17 cm, with a mean of 2.01 cm and a standard deviation of 1.75 cm.

Histological type and grade in surgical specimens. 215 medical records were evaluated, where the predominant histological type was non-special type carcinoma in 62.3% (134) of the patients, and histological Grade II was found in 44.9% (96) of the samples, according to Table 3.

Table 3 – Frequencies of categorical variables related to tumor size, histological type of tumor and histological grade of tumor in surgical specimens.

Variables/Categories	N	Frequency
Tumoral Size in Surgical Specimen		
Tumor \leq 2cm	145	68,1%
Tumors between 2cm and 5cm	57	26,8%
Tumors $>$ 5cm	11	5,2%
Total	213	100%
Absent in the system	2	
Histological Type in Surgical Specimen		
Non-special Type Carcinoma	134	62,3%
Ductal Carcinoma In Situ	23	10,7%
Invasive Lobular Carcinoma	30	14%
Mixed Carcinomas	18	8,4%
Others	10	4,7%
Total	215	100%
Histological Grade in Surgical Specimen		
1,0	42	19,6%
2,0	96	44,9%
3,0	76	35,5%
Total	214	100%
Absent in the system	1	

Expression of hormone receptors. Table 4 presents the analysis of the frequencies of the categorical variables of immunohistochemistry (IHC) for the ER, PR, HER2 e Ki-67 expression in LCB and SS.

The expression of ER in LCB was positive in 80,9% (174) and the PR expression was positive in 80,5% (161) of cases. The HER2 expression was evaluated in 194 patients of LCB, being negative in 88,1% (171) of patients. The Ki-67 was evaluated in 195 patients and in 51,8% (101) the expression was \geq 20%.

The ER and PR expression in SS was analyzed in 182 samples, being ER-positive in 88,5% (161) and PR-positive in 73,6% (134) of cases. The HER2 expression was evaluated in 170 patients, being negative in 87,6% (149) of patients. The Ki-67 was evaluated in 170 patients and in 52,9% (90) the expression was present $>$ 20%.

Table 4 - Frequencies of the categorical variables for expression of Estrogen Receptors (ER), Progesterone Receptors (PR), HER2 and Ki-67 in large-core needle biopsy and surgical specimens.

Variables/Categories	N	Frequency	Variables/Categories	N	Frequency
ER Biopsy			ER Surgical Specimen		
Negative	39	19,5%	Negative	21	11,5%
Positive	161	80,5%	Positive	161	88,5%
Total	200	100,0%	Total	182	100%
Absent in the system	15		Absent in the system	33	
RP Biopsy			PR Surgical Specimen		
Negative	54	24,7%	Negative	48	26,4%
Positive	165	75,3%	Positive	134	73,6%
Total	219	100%	Total	182	100%
Absent in the system	15		Absent in the system	33	
HER2 Biopsy			HER2 Surgical Specimen		
Negative	171	88,1%	Negative	149	87,6%
Positive	22	11,9%	Positive	21	12,4%
Total	194	100%	Total	170	100%
Absent in the system	21		Absent in the system	45	
Ki 67 Biopsy			Ki 67 Surgical Specimen		
<20%	94	48,2%	<20%	80	47,1%
≥ 20%	101	51,8%	≥ 20%	90	52,9%
Total	195	100%	Total	170	100%
Absent in the system	20		Absent in the system	45	

Analysis of the associations and correlations of tissue samples

Histological type. 215 patients were included in the correspondence analysis of the LCB and SE findings. Association rates of 84.7% were found for the diagnosis of non-special type carcinoma, 66,7% for the Ductal Carcinoma *in situ*; 76,5% Invasive Lobular Carcinoma; 42,9% for Mixed Carcinomas; 46,2% for other less frequent types of Special Type Carcinoma (Medullary Carcinoma, Papillary Carcinoma, Mucinous Carcinoma, Tubular Carcinoma). The obtained Kappa index was 0.60 and was considered moderate in this analysis. Overall, the correlation was found in 78.1% of the cases, with 47 discordant.

Histological Grade. The histological grade was analyzed in 211 samples. Of these, the degree of association was 63.6% for grade I; 56.7% for grade II and 75% for grade III (Table 5). The Kappa index obtained was 0.38, considered reasonable in this analysis. The concordance was in 60.7% of the cases, being 83 discordant cases.

Tumoral Size. The tabulation of the data corresponds to tumors < 2cm, tumors between ≥2cm and ≤ 5cm and tumors >5cm. The association presented was 84.6% for tumors

< 2cm, 60,4% for tumors between ≥ 2 cm and ≤ 5 cm and 40% for tumors > 5 cm. The obtained Kappa index was 0,48 considered moderate in this analysis.

Table 5 – Anatomopathological Analyses for agreement between large-core needle biopsy (LCB) x surgical specimen (SS) for histological type, histological grade and tumoral size*;

Anatomopathological	Biopsy x Surgical Specimen Association	Discordant cases (n)	Value of p	Kappa**
Histological Type				
Non-special Type Carcinoma	84,7% (116)	15,4% (21)	<0,0001	0,60
Ductal Carcinoma In Situ	66,7% (16)	33,3% (8)	<0,0001	
Invasive Lobular Carcinoma	76,5% (26)	23,5% (8)	<0,0001	
Mixed Carcinomas	42,9% (3)	57,1% (4)	<0,0001	
Others	46,2% (6)	53,9% (7)	<0,0001	
Total 215 patients				
Histological Grade				
I	63,6% (28)	36,3% (16)	<0,0001	0,38
II	56,7% (72)	43,3% (55)	<0,0001	
III	75% (30)	25% (10)	<0,0001	
Total 211 patients				
Tumoral Size				
Tumors ≤ 2 cm	84,6% (121)	15,4% (22)	<0,0001	0,48
Tumors between ≥ 2 cm and ≤ 5 cm	60,4% (32)	39,7% (21)	<0,0001	
Tumors > 5 cm	40% (4)	60% (6)	<0,0001	
Total 206 patients				

* Used Chi-squared test to analyze case associations.

**Consider Kappa Values: < 0 No Agreement 0 – 0,20 Minimal Agreement 0,21 – 0,40 Reasonable Agreement 0,41 – 0,60 Moderate Agreement 0,61 – 0,80 Substantial Agreement 0,81 – 1,0 Perfect Agreement.

Immunohistochemistry. The immunohistochemical analysis included 167 patients. The data are shown in Table 5. In these findings, there is 90% agreement ER-negatives and 98,6% agreement in the ER-positives, only 2 discordant cases in both. The Kappa index of 0.89 was considered perfect in the analysis. In general, agreement was found in 97.6% of the cases, with divergence in only 4 cases.

In the PR expression findings, there is 90,6% association of cases negative expression and 87,4% agreement in positive samples. The Kappa correlation index was 0.67, considered substantial in this analysis. The general agreement of the analysis was 88%, with 20 cases being discordant in the analysis.

Of the 156 patients who presented HER2 assessment, there was 95.8% agreement in the negative expression of HER2 and 100% when positive. The general agreement index was 96.2% in the sample, and 6 cases of divergence were found according to individual analyzes in Table 7. The Kappa index was 0.78, considered substantial.

Table 6 – Cases of divergence in HER2 expression

Divergencies	HER2 CB	HER2 PC	
case 1	0	3+	
case 2	0	2+	FISH +
case 3	0	2+	FISH +
case 4	0	3+	
case 5	1+	2+	FISH +
case 6	0	3+	

155 patients were analyzed for Ki67 expression. There was 77.9% agreement when Ki67 was <20%. IN the Ki67% \geq 20% samples, 84.6% of cases were concordant. The general index of agreement for the selected cut-off index was 81.3%, with 29 discordant cases in the samples. The Kappa index of 0.63 was considered substantial in this analysis.

High sensitivity indexes were found in the methods correlated for ER and HER2 expressions: 90% (IC 95% 86-94) and 100%, respectively. Test sensibilities was smaller in the PR expression, 63% (IC 95% 55 – 71), and Ki-67, 83% (IC95% 75 – 91). (see Table 08)

For results of specificity of the methods, ER and PR had better results, de 99% (IC 95% 98 – 100) and 97% (IC 95% 94 – 100), respectively. Her2 and Ki-67 exhibited lower expression indexes: 67% (IC 95% 64 – 70) and 79% (IC 95% 69 – 89, respectively).

Table 7 – Values of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for LCB versus SE association data.

	ER		PR		HER2		Ki67	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Sensitivity	90	(86 – 94)	63	(55 – 71)	100	---	83	(75 – 91)
Specificity	99	(98 – 100)	97	(94 – 100)	67	(64 – 70)	79	(69 – 89)
Positive predictive value (PPV)	90	(86 – 94)	90	(84 – 96)	96	(81 – 100)	78	(70 – 86)
Negative predictive value (NPV)	99	(98 – 100)	87	(81 – 93)	100	---	85	(77 – 93)

Table 8 – Immunohistochemical results for agreement between large-core needle biopsy x surgical specimen for estrogen (ER) and progesterone receptors (PR), HER2 and Ki67 expression*.

Immunohistochemistry	Biopsy x Surgical Specimen Association	Discordant cases (n)	Value of p	Kappa**
ER				
Negative	90% (18)	10% (2)	<0,0001	0,89
Positive	98,6% (145)	1,4% (2)	<0,0001	
Total 167 patients				
RP				
Negative	90,6% (29)	9,4% (3)	<0,0001	0,67
Positive	87,4% (118)	12,6% (17)	<0,0001	
Total 167 patients				
HER 2				
Negative	95,8% (138)	4,2% (6)	<0,0001	0,78
Positive	100% (12)	0% (0)	<0,0001	
Total 156 patients				
Ki67				
<20%	77,9% (60)	22,1% (17)	<0,0001	0,63
≥20%	84,6% (66)	15,4% (12)	<0,0001	
Total 155 patients				

* Used Chi-squared test to analyze case associations.

**Consider Kappa Values: < 0 No Agreement 0 – 0,20 Minimal Agreement 0,21 – 0,40 Reasonable Agreement 0,41 – 0,60 Moderate Agreement 0,61 – 0,80 Substantial Agreement 0,81 – 1,0 Perfect Agreement.

Number of biopsy fragments. A Wilcoxon-Mann-Whitney test was performed to determine if the results analyzed between LCB and SS are modified by the number of biopsy fragments.

Statistical significance levels were not found using 95% AI in relation with histological type, ER and PR expression, histological grade, tumoral size and HER2 and Ki-67 expression.

Discussion

The clinical, morphological and biological heterogeneity of breast tumors raises the question whether the fragment biopsy is less reliable than the surgical specimen in the definition of the anatomopathological diagnosis, in addition to the prognostic and predictive factors.

This study shows that immunohistochemical analysis of ER, PR, HER-2 and Ki-67 in LCB specimens provide reliable results regarding the profile of tumor markers, when compared to the gold standard of the corresponding SE. The result was less consistent in the

correlation of tumor grade.

The level of agreement for histological typing between LCB and SS in the present study was considered moderate. The studies by Mohammad, M. et al⁴⁷, and Davidson, T. et al⁵² reported higher agreement rates in the range of 100% and 91.3% respectively. The study by Tamaki, K. et al⁴³, showed agreement of 76.8%, closer to that found in our study. Disagreement regarding histological typing may be related to the limited size of some LCB samples or to the use of tumoral subclassifications¹⁶ that were not used in our study.

Our results show that agreement of tumor grade was minimal, which makes the use of such data in the results of LCB inadvisable. The same interpretation was described in the studies of Mohamed, M. et al⁴⁷, and Davidson, T. et al⁵². A recent study by Sasha, A. et al⁵³ evaluated the heterogeneity of tumor grade expression at different sites of the same breast tumor, and the authors found the same minimum agreement, which may reflect the unreliable indexes found in our study. It is suggested that the histological grade should be omitted from LCB reports, due to the poor correlation found in subsequent SE results.

The ER status in the present study showed almost perfect agreement in 97.6% of the cases. This result is in line with previously published studies confirming the validity of the analysis of this receptor in LCB^{42,43,44,46,47,49,50,49}. The sample of 4 discordant cases is minimal and would not significantly alter the results, and may be the result of false-positives in stained cells.

The PR result, considered substantial in the sample, also agrees with previous published studies^{42,43,44,46,47,49,50,49}. When analyzing the 20 discordant cases individually, the differences are related to the differences in expression of the Allred⁵⁴ score in the samples. The lowest values of Allred (3-5) found in LCB were negative in correlation with SE. These findings may also be associated with tumor heterogeneity described in the by Sasha, A. et al⁵³.

Other reasons for the different observed PR results include sample error, where LCB does not reliably reflect SE status. We also found results where the intensity of progesterone receptor staining is often lower in surgical specimens, and may result in a higher rate of negativity^{43,50,56}.

Regarding the HER2 status result our agreement was considered substantial in this study, similar to previously published studies^{42,43,45,47,49,50}.

Evaluation of HER2^{39,59} expression in breast tumors is essential for the definition of treatment with monoclonal antibodies. Thus, the divergence analysis is significant and may

have an impact on the treatment of patients⁵⁹. There were 6 divergent cases in this study, presented individually in Table 7. All LCB results were negative, in contrast, in the respective SS tested, all cases were positive, including the 3 cases of HER2 2+ amplified on FISH. Therefore, the HER2 scores of the LCB are inferior to the SS results. The study from Pekar, G. et al⁵⁹ shows that these divergences may be associated with the quality of the sample analyzed in LCB or even the tumor heterogeneity of these patients. The study from Meattini, I. et al⁵⁰ agrees in its analysis with our findings, presenting the same conclusion of this study for discordant cases, recommending confirmation of the LCB analysis when HER2 3+ expression is found.

Still on the assessment of HER2 disagreement, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the College of American Pathologists³⁷⁻⁴⁰ recommend to disregard for analysis of HER2 in IHC of fragments of LCB that show edge retraction or crushing of sample and nucleus. It was not possible to state, on the basis of medical records, whether artifacts with these characteristics were found in these cases. It is recommended that findings of HER2 negative in the LCB should be retested when found divergences with the SE because, although rare, there was a change from negative to positive status in our analyzes. Despite these divergences, the percentage of correlation found in this study justifies a reliable index for its use as first choice in LCB.

Our study is one of the few in the published literature that analyzed the agreement of Ki67 status between LCB and SS. The result found demonstrates substantial agreement for the analysis, which is in line with the results of the studies from Yamanouchi et al⁴⁶, Mohammad et al⁴⁷ e Meattini, I. et al⁵⁰, suggesting that this biomarker be tested in both LCB and EC samples for a more accurate result before being used as a defining criterion for diagnosis and treatment. The disagreements found in our Ki67 cases may result from the number of samples available for evaluation, since LCB may not reflect the heterogeneity of the entire tumor⁵³. In addition, there is no consensus of international guidelines on the selection of areas in the slides used for percentage calculations of the samples, and the use of different antibodies may influence the final value of Ki67⁵³.

In order to test the importance of the number of biopsy fragments analyzed, we analyzed the number of fragments collected in relation to the LCB versus SS agreement indexes for histological type, tumor grade, ER, PR, HER2 and Ki67. No statistical significance was found for these data, using 95% IC. It is worth mentioning that in our study, the average collected was 3.43 fragments per LCB test, which is below the recommended

average of five. Nevertheless, there was no impact on the results of the LCB analyses.

Conclusion

In conclusion, the anatomopathological characterization and the results of immunohistochemistry obtained by the large-core needle biopsy (LCB) in breast tumors are an excellent tool for clinical practice, providing highly reliable indexes of hormone receptor expression.

The discrepant analyses found for the histological type may be related to the limited size of some LCB samples or the use of tumor subclassifications, not analyzed in our study.

It is recommended that findings of HER2 negative in the LCB should be retested when found divergences with the SE because, although rare, there was a change from negative to positive status in our analyzes

It is also suggested that in Ki67 expression be tested in both LCB and SS samples for a more accurate result before being used as a defining criterion for diagnosis and treatment. The disagreements found in our cases may not reflect the heterogeneity of every tumor in LCB.

This study recommends caution in the use of histological grade results found in the LCB samples due to the high disagreement rate with the corresponding surgical specimens. We suggest the suppression of these results in the LCB reports due to the discrepancies of findings with the SS.

Artigo em português

BIÓPSIA PERCUTÂNEA POR AGULHA GROSSA vs. ESPÉCIME CIRURGICO DE TUMORES DE MAMA: CORRELAÇÃO DE ACHADOS DE EXAMES ANATOMOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICA

Ana Paula Zanon Bampi*; Marcia Silveira Graudenz**; Juliana Giacomazzi***.

*Enfermeira, Especialista em Oncologia, mestranda PPG Ciências Médicas UFRGS;

**Médica Patologista, Doutora em Medicina pela Universidade de Cambridge (1993). Atualmente Professora Titular do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

*** Biomédica, Doutora pela UFRGS - Ciências Médicas/International Agency for Research on Cancer-World Health Organization - IARC-WHO e Pós doutora pela UFRGS - Genética e Biologia Molecular e UFCSPA - Patologia.

Resumo

INTRODUÇÃO: A neoplasia mamária é uma doença de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica. A biopsia por agulha grossa (BAG) é o método diagnóstico de escolha em nódulos mamários, sem a necessidade de intervenção cirúrgica, na maioria dos casos. Essa decisão deve ser embasada na concordância plena da associação desses resultados com a exérese cirúrgica (EC) correspondente. **OBJETIVOS:** Definir se as características patológicas tumorais encontradas nas BAG versus a EC são correspondentes quanto ao tipo histológico, grau histológico, tamanho tumoral e a expressão de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), HER2 e Ki67. Avaliar se os achados entre biópsia e espécime cirúrgico são modificados pela quantidade de fragmentos de tumor retirados na biópsia. **METODOLOGIA:** estudo transversal retrospectivo, incluindo 215 prontuários eletrônicos, no período de 2014 a 2017, de pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama oriundos de uma única instituição. **RESULTADOS:** Foram encontrados índices de concordância perfeita para RE, κ 0,89. Em relação a concordância de RP, HER2 e Ki-67 foram encontrados índices κ moderados, de 0,67; 0,78 e 0,63 respectivamente, para $p < 0,05$. Em relação ao tipo histológico, o índice κ de correlação foi de 0,60, considerado substancial. O índice de concordância para o grau histológico foi de 0,38, considerado mínimo. Não foram

encontrados níveis de significância estatística entre os achados da BAG e EC com a quantidade de fragmentos de biópsia. **CONCLUSÕES:** Os índices de concordância da RE, RP, HER2 e Ki67 são de 97,6%, 82%, 96,2% e 81,3 respectivamente e concordam com estudos anteriormente publicados sobre o assunto. Esse artigo ratificou a confiabilidade dos achados anatomopatológicos e imunoistoquímicos da BAG como excelente ferramenta para prática clínica, especialmente na definição dos receptores hormonais e status do HER2. A tipagem histológica, a definição do Ki-67 e por último, o grau histológico, devem ser utilizados com mais cautela.

Palavras Chave: Câncer de mama, imunoistoquímica, espécime cirúrgico, biópsia por agulha grossa.

Introdução

O câncer de mama é a primeira causa de morte por neoplasias malignas entre mulheres na atualidade. No Brasil, conforme estimativa do Inca (2017), no biênio 2018-2019, serão aproximadamente 59.700 novos casos de câncer de mama, o que representa 29,5% dos casos de câncer em mulheres. Para o Rio Grande do Sul, estima-se 5.110 novos casos de carcinoma mamário para o mesmo período¹⁻³.

A neoplasia pode ser detectada pela realização de autoexame das mamas ou por diagnóstico de imagem, através de exames de mamografia, de ecografia ou/e de ressonância magnética. Esses exames permitem a detecção precoce da doença e diagnóstico através da biópsia da lesão e exame anatomopatológico^{4-10,19,20}.

Atualmente, a Biópsia por Agulha Grossa (BAG) e a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) são os métodos mais utilizados para o diagnóstico do câncer de mama. Ambas as técnicas possuem vantagens e limitações, sendo a BAG o procedimento padrão ouro no diagnóstico do câncer de mama. A coleta por BAG gera fragmentos com tamanho adequado para análise histopatológica do tumor, ao contrário da amostra obtida por PAAF, que permite, em geral, apenas a análise citopatológica do material obtido^{2,12-20}.

Além do diagnóstico histopatológico, existe uma demanda para determinação imunoistoquímica de receptores de estrogênio (RE), de progesterona (RP), de Ki 67 e expressão de HER2 para o planejamento do tratamento¹⁹⁻²³. Essas informações são de vital

importância em situações onde os dados anatomopatológicos da BAG, são a única informação disponível para determinar as estratégias terapêuticas prévias para o tratamento^{21,24,37-40}.

Porém, o câncer de mama é uma doença de alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica, e as informações geradas na BAG podem divergir daquelas resultantes da análise do espécime de exérese cirúrgica (EC)^{14,20,32-36}.

A literatura atual mostra índices confiáveis de concordância diagnóstica nos achados anatomopatológicos e de imunoistoquímica (IHQ) da BAG^{10-13,41-53}. Contudo, há poucos estudos direcionados a este tipo de avaliação⁴¹⁻⁵³. Algumas análises possuem número pequeno de casos, com poder estatístico limitado para detectar discordâncias. Além disso, os resultados encontrados apresentam discrepância entre diferentes estudos e os autores nem sempre avaliam todos os biomarcadores comumente utilizados para câncer de mama⁴¹⁻⁵³. Devido à possibilidade de distribuição heterogênea de antígenos dentro do tumor^{14,20,32-36} as amostras de BAG podem não refletir com precisão exata as características histológicas e o perfil biológico da neoplasia.

O objetivo deste estudo é avaliar se os achados anatomopatológicos e imunoistoquímicos de BAGs realizadas em pacientes com diagnóstico de câncer de mama se correlacionam com os achados encontrados nos espécimes cirúrgicos (EC) pareados, em relação ao tipo histológico, grau histológico, tamanho tumoral e a expressão de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), HER2 e Ki-67.

Materiais e Métodos

Pacientes

Este é um trabalho transversal retrospectivo que avaliou 215 pacientes com câncer de mama, atendidas, diagnosticadas e tratadas no Centro de Oncologia do Hospital Moinhos de Vento, em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, por meio de acesso ao prontuário eletrônico no período de 2014 a 2017.

Foram adotados como critérios de inclusão dos casos para o estudo: (1) ser do sexo feminino; (2) ter sido diagnosticada para câncer de mama; (3) ter lâminas e/ou blocos de parafina de biópsia e do espécime de ressecção cirúrgica correspondente a lesão biopsiada, registrado junto ao sistema de prontuário eletrônico do Hospital Moinhos de Vento no período

de 2014 até 2017; (3) ter resultado de exames de anatomopatológico e/ou imunoistoquímica/FISH (quando aplicável) disponíveis para acesso junto ao sistema de prontuário eletrônico.

Utilizamos como critérios de exclusão: pacientes do sexo masculino com diagnóstico de câncer de mama; pacientes em tratamento de recidiva para neoplasia de mama; pacientes com tratamento neoadjuvante; pacientes sem resultados de core biópsia e ressecção cirúrgica registrados no sistema de prontuários da instituição.

Foram analisadas as variáveis sexo, idade, mama afetada, tamanho do tumor na avaliação por imagem, tamanho do tumor no espécime de excisão cirúrgica, quantidade de fragmentos de BAG, tipo histológico, grau histológico, RE, RP, HER2, Ki-67. Foram excluídos desse estudo pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Biópsia por agulha grossa

As BAGs foram realizadas sob anestesia local, com uma pistola de biópsia semiautomática (Bard Core Biopsy Systems, Arizona, USA), agulha de 14-G e 10 cm de comprimento sob controle ecográfico, sendo observada a recomendação de 5 fragmentos de biópsia por nódulo, conforme indicações internacionais⁴⁻¹³.

Tamanho tumoral

O tamanho do tumor por ocasião da BAG foi determinado em exames de imagem (mamografia, ecografia ou em alguns casos, ressonância magnética). O tamanho tumoral no EC foi obtido do laudo anatomopatológico.

Patologia

Os espécimes provenientes de fragmentos de BAGs e de espécimes cirúrgicos de mastectomias, setorectomias e quadrantectomias, foram fixados em formol a 10% tamponado e incluídos em parafina³⁷⁻⁴⁰. As lâminas foram coradas com hematoxilina e eosina e a classificação histológica dos tumores baseou-se na classificação OMS 2017^{15-18,41}. A Classificação de Nottingham foi utilizada para definição do grau histológico⁶⁰. Todos

pacientes com laudos anatomopatológicos externos ao Hospital Moinhos de Vento foram revisados internamente.

As reações imunoistoquímicas de RE, RP, HER2, Ki-67 foram automatizadas e realizadas num mesmo laboratório de patologia, de acordo com normas internacionais do College of American Pathologists³⁷⁻⁴⁰. Foram utilizados os seguintes anticorpos primários: anti-RE, clone 6F11 (Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona); anti-RP: clone 16 (Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona); anti-Her2 / neu: policlonal A0485 (DAKO, Dinamarca); anti-Ki-67: clone Mib-1 (Immunotech, Marselha, França). Para o status RE e RP^{21,24,27,28} foram estabelecidas duas categorias (negativo / positivo), e considerados de acordo com predeterminados valores de corte (1% para RE e RP) baseado em valores do escore de Allred^{37-40,54}.

O status de HER2 foi avaliado pela imunoistoquímica, sendo categorizado: 0, sem coloração ou coloração fraca da membrana < 10% das células tumorais; 1+, coloração fraca da membrana em > 10% das células tumorais ou coloração incompleta da membrana; 2+, fraco a moderado, coloração de membrana > 10% das células tumorais; e 3+, intensa coloração circunferencial da membrana > 10% das células tumorais^{18,19,22,27-40}. A definição de escores seguiu padrão internacional^{39,40}: para HER2 de 0 e 1+ foram categorizados como HER2 negativos. Todos os tumores com IHC 2+ foram subsequentemente testados para amplificação gênica por hibridização in situ (FISH). Tumores foram considerados HER2 positivo no caso de pontuação IHC 3+ ou FISH positivo.

A categorização do Ki-67 alto ou baixo usou percentagem de núcleos tumorais positivos sem inclusão de valores de corte³⁷, embora o valor limiar entre alta e baixa taxa de proliferação permaneça uma questão de debate²⁷⁻³¹. Os valores de corte variam amplamente na literatura de 1 a 28,6%²⁷⁻³¹.

Análise Estatística

Os dados foram tabulados em planilha do programa Excel® versão 365 e os cálculos de frequência e análises estatísticas foram realizados no programa SPSS® versão 22. Foi aplicado teste qui-quadrado para associações e *Kappa* para as análises de concordâncias. Para variáveis independentes foi utilizado o teste t para comparação dos valores médios das variáveis e foi utilizado teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para associação das variáveis independentes. O nível de significância adotado foi de 0,05 (IC: 95).

Resultados

Análises da frequência das variáveis

Idade, cor e lateralidade. Foram analisados 215 prontuários, no período entre 2014 e 2017. Todos pacientes analisados eram do sexo feminino (n=215). Dentre essas pacientes, 33% foram diagnosticadas com idades entre 61 – 70 anos (n=71), sendo a paciente mais nova de 19 anos e a mais velha de 90 anos. 98,6% (n=212) pacientes eram brancas e 53% (n=114) tiveram seu diagnóstico inicial relacionado à mama esquerda. As demais frequências podem ser avaliadas na Tabela 01.

Tabela 1 – Variáveis categóricas de idade, cor e mama comprometida;

Variável	Categoria	N	Frequência
Idade	0 - 20	4	1,9%
	21 - 30	1	0,5%
	31 - 40	19	8,8%
	41 - 50	41	19,1%
	51 - 60	46	21,4%
	61 - 70	71	33%
	maior 70	33	15,3%
Total		215	100%
Cor	Branca	212	98,6%
	Parda	1	0,5%
	Preta	2	0,9%
	Total	215	100%
Mama Comprometida	MD	101	47%
	ME	114	53%
	Total	215	100%

Tamanho tumoral por ocasião da BAG. Foram incluídos 208 casos na análise (7 ausências de informação no sistema de prontuários). Conforme apresentado na Tabela 2, 69,2% (144) dos tumores eram ≤ 2 cm. O tamanho tumoral variou de 0,4 cm a 17 cm, com média de 2,02 cm e desvio padrão de 1,77 cm.

Quantidade de fragmentos na BAG. Dados de 174 prontuários eletrônicos foram incluídos. A quantidade de fragmentos coletados variou de 1 a 11 fragmentos, com média de 3,43 fragmentos por amostra e desvio padrão de 1,6.

Tipo e grau histológico na BAG. De 215 prontuários incluídos o tipo histológico predominante foi carcinoma tipo não-especial em 62,3% (134) pacientes. Na análise de frequência do grau histológico, o Grau II esteve presente em 59,9% das amostras, conforme dados apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência das variáveis categóricas relacionadas ao tamanho, tipo histológico e grau histológico do tumor na biópsia por agulha grossa.

Variáveis/Categorias	N	Frequência
Tamanho tumoral		
Tumor ≤ 2cm	114	69,2%
Tumores entre 2cm e 5cm	54	2,6%
Tumores >5cm	10	4,8%
Total	208	100%
Ausentes no Sistema	7	
Tipo Histológico		
Carcinoma tipo não-especial	137	63,7%
Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>	24	11,2%
Carcinoma Lobular Invasivo	34	15,8%
Carcinomas Mistos	7	3,3%
Outros	13	6,0%
Total	215	100%
Grau Histológico		
I	45	21,2%
II	127	59,9%
III	40	18,6%
Total	212	100,0%
Ausentes no Sistema	3	

Tratamento Cirúrgico. Dos 215 prontuários analisados, o tratamento cirúrgico de escolha foi a mastectomia em 53% (114), seguido por setorectomia 44,2% (95) e quadrantectomia em 2,8% (6) dos casos.

Tamanho tumoral nos espécimes cirúrgicos. 213 casos foram avaliados (2 ausências no sistema). Conforme apresentado na Tabela 3, 68,1% (145) dos tumores eram ≤ 2 cm. O tamanho do tumor encontrado variou de 0,2 cm a 17 cm, com média de 2,01 cm e desvio padrão de 1,75 cm.

Tipo e grau histológico nos espécimes cirúrgicos. 215 prontuários foram avaliados, onde o tipo histológico predominante foi carcinoma tipo não especial em 62,3% (134) das pacientes, sendo encontrado Grau II histológico em 44,9% (96) das amostras, conforme Tabela 3.

Tabela 3 – Frequência das variáveis categóricas relacionadas ao tamanho do tumor, tipo histológico do tumor e grau histológico do tumor nos espécimes cirúrgicos.

Variáveis/Categorias	N	Frequência
Tamanho Tumoral no Espécime Cirúrgico		
Tumor < ou igual 2cm	145	68,1%
Tumores entre 2cm e 5cm	57	26,8%
Tumores >5cm	11	5,2%
Total	213	100%
Ausentes no Sistema	2	
Tipo Histológico no Espécime Cirúrgico		
Carcinoma tipo não-especial (Ductal)	134	62,3%
Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>	23	10,7%
Carcinoma Lobular Invasivo	30	14%
Carcinomas Mistos	18	8,4%
Outros	10	4,7%
Total	215	100%
Grau Histológico no Espécime Cirúrgico		
1,0	42	19,6%
2,0	96	44,9%
3,0	76	35,5%
Total	214	100%
Ausentes no Sistema	1	

Expressão de receptores hormonais. A Tabela 4 apresenta a análise das frequências das variáveis categóricas da imunoistoquímica (IHQ) para expressão de RE, RP, HER2 e Ki-67 na BAG e EC.

A expressão de RE nas BAGs foi positiva em 80,9% (174) e expressão positiva de RP em 80,5% (161) dos casos. A expressão de HER2 foi avaliada em 194 pacientes de BAG, sendo negativa em 88,1% (171) dos pacientes. O Ki-67 foi avaliado em 195 pacientes e em 51,8% (101) a expressão esteve $\geq 20\%$.

A expressão de RE e RP nos EC foi analisada em 182 amostras, sendo RE-positivo em 88,5% (161) e RP-positivo em 73,6% (134) dos casos. A expressão de HER2 foi avaliada em 170 pacientes, sendo negativo em 87,6% (149) pacientes. O Ki-67 foi avaliado em 170 pacientes e em 52,9% (90) a expressão esteve presente $>20\%$.

Tabela 4 – Frequência das variáveis categóricas para expressão de Receptores de Estrogênio (RE), Receptores de Progesterona (RP), HER2 e Ki-67 nas biópsias por agulha grossa e nos espécimes cirúrgicos.

Variáveis/Categorias	N	Frequência	Variáveis/Categorias	N	Frequência
RE Biópsia			RE Espécime Cirúrgico		
Negativo	39	19,5%	Negativo	21	11,5%
Positivo	161	80,5%	Positivo	161	88,5%
Total	200	100,0%	Total	182	100%
Ausentes no sistema	15		Ausentes no sistema	33	
RP Biópsia			RP Espécime Cirúrgico		
Negativo	54	24,7%	Negativo	48	26,4%
Positivo	165	75,3%	Positivo	134	73,6%
Total	219	100%	Total	182	100%
Ausentes no sistema	15		Ausentes no sistema	33	
HER2 Biópsia			HER2 Espécime Cirúrgico		
Negativo	171	88,1%	Negativo	149	87,6%
Positivo	22	11,9%	Positivo	21	12,4%
Total	194	100%	Total	170	100%
Ausentes no sistema	21		Ausentes no sistema	45	
Ki-67 Biópsia			Ki-67 Espécime Cirúrgico		
<20%	94	48,2%	<20%	80	47,1%
≥ 20%	101	51,8%	≥ 20%	90	52,9%
Total	195	100%	Total	170	100%
Ausentes no sistema	20		Ausentes no sistema	45	

Análise das associações e correlações das amostras teciduais

Tipo histológico. 215 pacientes foram incluídos nas análises de correspondência dos achados de BAG e EC. Foram encontrados índices de associação de 84,7% para o diagnóstico de Carcinoma tipo não especial, 66,7% para Carcinoma Ductal *in situ*; 76,5% Carcinoma Lobular Invasivo; 42,9% para Carcinomas Mistos; 46,2% para outros tipos menos frequentes de Carcinomas de Tipo Especial (Carcinoma Medular, Carcinoma Papilar, Carcinoma Mucinoso, Carcinoma Tubular). O índice *Kappa* obtido foi de 0,60, sendo considerado moderado nesta análise. Em termos gerais, a correlação ficou em 78,1% dos casos, sendo 47 discordantes.

Grau histológico. O grau histológico foi analisado em 211 amostras. Dessas, o grau de associação foi de 63,6% para grau I; 56,7% para grau II e 75% para grau III (Tabela 5). O índice *Kappa* obtido foi 0,38, considerado razoável nesta análise. A concordância ficou em 60,7% dos casos, sendo 83 casos discordantes.

Tamanho tumoral. A tabulação dos dados corresponde a tumores < 2cm, tumores

entre ≥ 2 cm e ≤ 5 cm e tumores > 5 cm. A associação apresentada foi de 84,6% para tumores < 2 cm, 60,4% para tumores entre ≥ 2 cm e ≤ 5 cm e 40% para tumores > 5 cm. O índice *Kappa* obtido foi 0,48 considerado moderado nesta análise.

Tabela 5 – Análises Anatomopatológica para concordância entre a biópsia por agulha grossa (BAG) x espécime cirúrgico (EC) para Tipo Histológico, Grau Histológico e Tamanho do tumor*;

Anatomopatológico	Associação Biópsia x Espécime cirúrgico	Discordância de Casos (n)	Valor de p	Kappa**
Tipo Histológico				
Carcinoma tipo não-especial	84,7% (116)	15,4% (21)	<0,0001	0,60
Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>	66,7% (16)	33,3% (8)	<0,0001	
Carcinoma Lobular Invasivo	76,5% (26)	23,5% (8)	<0,0001	
Carcinomas Mistos	42,9% (3)	57,1% (4)	<0,0001	
Outros	46,2% (6)	53,9% (7)	<0,0001	
Total 215 pacientes				
Grau Histológico				
I	63,6% (28)	36,3% (16)	<0,0001	0,38
II	56,7% (72)	43,3% (55)	<0,0001	
III	75% (30)	25% (10)	<0,0001	
Total 211 pacientes				
Tamanho Tumor				
Tumores ≤ 2 cm	84,6% (121)	15,4% (22)	<0,0001	0,48
Tumores entre ≥ 2 cm e ≤ 5 cm	60,4% (32)	39,7% (21)	<0,0001	
Tumores > 5 cm	40% (4)	60% (6)	<0,0001	
Total 206 pacientes				

*Utilizado teste de Qui-quadrados para análise das associações dos casos.

**Considerar valores de Kappa: < 0 Não existe Concordância 0 – 0,20 Concordância Mínima 0,21 – 0,40 Concordância Razoável 0,41 – 0,60 Concordância Moderada 0,61 – 0,80 Concordância Substancial 0,81 – 1,0 Concordância Perfeita.

Imunoistoquímica. A análise de imunoistoquímica incluiu 167 pacientes. Os dados são apresentados na Tabela 5. Nesses achados, existe concordância de 90% nos achados de RE-negativos e 98,6% de concordância nos achados de RE-positivos, sendo apenas 2 casos discordantes em ambos. O índice *Kappa* de 0,89 foi considerado perfeito na análise. De forma geral, a concordância ficou em 97,6% dos casos, havendo divergência em apenas 4 casos.

Nos achados de expressão de RP, existe associação de 90,6% dos casos com expressão negativa e 87,4% de concordâncias nas amostras positivas. O índice *Kappa* de correlação foi de 0,67, considerado substancial nesta análise. A concordância geral da análise ficou em 88%, sendo discordantes 20 casos na análise.

Dos 156 pacientes que apresentaram avaliação de HER2, houve 95,8% de concordância na expressão negativa de HER2 e 100% quando positiva. O índice geral de concordância foi de 96,2% na amostra, sendo encontrados 6 casos de divergência conforme

análises individuais da Tabela 7. O índice *Kappa* foi 0,78, considerado substancial.

Tabela 6 – Casos encontrados de divergência em expressão de HER2

Divergências	HER2 BAG	HER2 EC	
caso 1	0	3+	
caso 2	0	2+	FISH +
caso 3	0	2+	FISH +
caso 4	0	3+	
caso 5	1+	2+	FISH +
caso 6	0	3+	

Foram analisados 155 pacientes para expressão de Ki-67. Houve 77,9% de concordância quando Ki-67 foi <20%. Nas amostras de Ki-67% \geq 20%, 84,6% dos casos foram concordantes. O índice geral de concordância para o índice de corte selecionado foi de 81,3%, ocorrendo 29 casos discordantes nas amostras. O índice *Kappa* de 0,63 foi considerado substancial nesta análise.

Foram encontrados altos índices de sensibilidade nos métodos correlacionados para as expressões de RE e HER2: 90% (IC 95% 86-94) e 100%, respectivamente. A sensibilidade nos testes foi menor na expressão de RP, 63% (IC 95% 55 – 71), e Ki-67, de 83% (IC95% 75 – 91), conforme Tabela 08.

Para resultados de especificidade dos métodos, RE e RP tiveram melhor resultado, de 99% (IC 95% 98 – 100) e 97% (IC 95% 94 – 100), respectivamente. Her2 e Ki-67 exibiram menores índices de expressão: 67% (IC 95% 64 – 70) e 79% (IC 95% 69 – 89, respectivamente.

Tabela 7 – Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para dados de associação da BAG versus EC.

	RE		RP		HER2		Ki-67	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Sensibilidade	90	(86 – 94)	63	(55 – 71)	100	---	83	(75 – 91)
Especificidade	99	(98 – 100)	97	(94 – 100)	67	(64 – 70)	79	(69 – 89)
Valor preditivo positivo (VPP)	90	(86 – 94)	90	(84 – 96)	96	(81 – 100)	78	(70 – 86)
Valor preditivo negativo (VPN)	99	(98 – 100)	87	(81 – 93)	100	---	85	(77 – 93)

Tabela 8 – Resultados imunoistoquímicos para concordância entre a biópsia por agulha grossa x espécime cirúrgico para expressão de Receptores de Estrogênio (RE), Receptores de Estrogênio (ER), HER2 e Ki-67*.

Imunoistoquímica	Associação Biópsia x Espécime Cirúrgico	Discordância de Casos (n)	Valor de p	Kappa**
RE				
Negativo	90% (18)	10% (2)	<0,0001	0,89
Positivo	98,6% (145)	1,4% (2)	<0,0001	
Total 167 pacientes				
RP				
Negativo	90,6% (29)	9,4% (3)	<0,0001	0,67
Positivo	87,4% (118)	12,6% (17)	<0,0001	
Total 167 pacientes				
HER 2				
Negativo	95,8% (138)	4,2% (6)	<0,0001	0,78
Positivo	100% (12)	0% (0)	<0,0001	
Total 156 pacientes				
Ki-67				
<20%	77,9% (60)	22,1% (17)	<0,0001	0,63
≥20%	84,6% (66)	15,4% (12)	<0,0001	
Total 155 pacientes				

*Utilizado teste de Qui-quadrados para análise das associações dos casos.

**Considerar valores de Kappa: < 0 Não existe Concordância 0 – 0,20 Concordância Mínima 0,21 – 0,40 Concordância Razoável 0,41 – 0,60 Concordância Moderada 0,61 – 0,80 Concordância Substancial 0,81 – 1,0 Concordância Perfeita.

Quantidade de fragmentos de biópsia. Foi realizado teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para definir se os resultados analisados entre BAG e EC são modificados pela quantidade de fragmentos de biópsia.

Não foram encontrados níveis de significância estatística utilizando IC de 95% em relação ao tipo histológico, expressão de RE e RP, grau histológico, tamanho tumoral, expressão de HER2 e de Ki-67.

Discussão

A heterogeneidade clínica, morfológica e biológica dos tumores de mama levanta a dúvida se a biópsia por fragmento é menos confiável do que o espécime cirúrgico na definição do diagnóstico anatomopatológico, além dos fatores prognósticos e preditivos.

Este estudo mostra que a análise imunoistoquímica do RE, RP, HER-2 e Ki-67 nos espécimes de BAG fornecem resultados confiáveis em relação ao perfil dos marcadores do tumor, quando comparados ao padrão-ouro dos EC correspondentes. O resultado foi menos

consistente na correlação do grau tumoral.

O nível de concordância para tipagem histológica entre a BAG e o EC no presente estudo foi considerado moderado. Os estudos de Mohammad, M. et al⁴⁷ e Davidson, T. et al⁵², relataram taxas mais elevadas de concordância na faixa de 100% e 91,3%, respectivamente. O estudo de Tamaki, K. et al⁴³ apresenta concordância de 76,8%, mais próxima a encontrada em nosso estudo. A discordância em relação à tipagem histológica pode estar relacionada ao tamanho limitado de algumas amostras de BAG ou ao uso de subclassificações tumorais¹⁶ que não foram utilizadas em nosso estudo.

Nossos resultados mostram que a concordância do grau tumoral foi mínima. A mesma interpretação foi descrita nos estudos de Mohamed et al⁴⁷ e Yamanouchi et al⁴⁶. Um estudo recente de Sasha, A. et al⁵³ avaliou a heterogeneidade da expressão do grau tumoral em diferentes locais de um mesmo tumor de mama, e os autores também encontraram a mesma baixa concordância. Sugere-se então que o grau histológico deva ser omitido dos laudos de BAG, devido a fraca correlação encontrada nos resultados subsequentes de EC.

O status do RE no presente estudo mostrou concordância quase perfeita em 97,6% dos casos. Este resultado está alinhado com estudos publicados anteriormente que confirmam a validade da análise deste receptor em BAG^{42,43,44,46,47,49,50,49}. A amostra de 4 casos discordantes é mínima e não alterara significativamente os resultados, podendo ser fruto de falsos-positivos nas células coradas.

O resultado de RP, considerado substancial na amostra, também concorda com estudos publicados anteriormente^{42,44,46,47,50,51}. Quando analisados individualmente os 20 casos discordantes, observa-se que as diferenças estão relacionadas às alterações de expressão do escore de Allred⁵⁴ nas amostras. Os menores valores de Allred (3-5) encontrados na BAG mostraram-se negativos na correlação com EC. Estes achados também podem estar associados a heterogeneidade tumoral descrita no estudo de Sasha, A. et al⁵³.

Outras razões para os diferentes resultados de RP observados incluem erro amostral, onde a BAG não reflete de forma fidedigna o status do EC. Também encontramos resultados onde a intensidade da coloração do receptor de progesterona é frequentemente menor nos espécimes cirúrgicos, podendo resultar em maior taxa de negatividade^{43,50,56}.

Em relação ao resultado do status de HER2 nossa concordância foi considerada substancial neste estudo, semelhante aos estudos publicados anteriormente^{42,43,45,47,49,50}. A avaliação da expressão HER2^{39,59} nos tumores de mama é essencial para definição de terapia

anti-HER2. Desta forma, a análise da divergência é significativa e pode ter resultado impactante para o tratamento das pacientes⁵⁹. Houveram 6 casos divergentes neste estudo, apresentados de forma individual na Tabela 7. Todos os resultados das BAG foram negativos. Em contrapartida, nos EC respectivos testados, todos os casos foram positivos, incluindo os 3 casos de HER2 2+, posteriormente amplificados no FISH. Portanto, os escores HER2 das BAG se mostram inferiores aos resultados da EC. O estudo de Pekar, G. et al⁵⁹ demonstra que estas divergências podem ser associadas à qualidade da amostra analisada na BAG ou até mesmo a heterogeneidade tumoral dessas pacientes. O estudo de Meattini, I. et al.⁵⁰ concorda em sua análise com nossos achados, recomendando retestagem do HER2 nos casos onde HER2 mostra-se negativo ou indeterminado em BAG. Apesar dessas divergências, a porcentagem de correlação encontrada neste estudo justifica um índice confiável para seu uso como primeira escolha nas BAG.

Ainda sobre a avaliação da discordância de HER2, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e o College of American Pathologists³⁷⁻⁴⁰ recomendam desconsiderar para análise de HER2 em IHQ de fragmentos de BAG que apresentem retração de borda ou esmagamento de amostra e núcleo. Não foi possível afirmar, com base nos dados de prontuário, se artefatos com essas características foram encontrados nesses casos.

Nosso estudo é um dos poucos na literatura que analisaram a concordância do status Ki-67 entre BAG e EC. O resultado encontrado demonstrada concordância substancial para a análise, o que está alinhado com o resultado dos estudos de Yamanouchi et al⁴⁶, Mohammad et al⁴⁷ e Meattini, I. et al.⁵⁰, sugerindo que este biomarcador seja testado tanto nas amostras de BAG quando nas de EC para um resultado mais preciso antes de ser usado como definidor para diagnóstico e tratamento. As discordâncias encontradas em nossos casos de Ki-67 podem resultar da quantidade de amostras disponíveis para avaliação, uma vez que a BAG pode não refletir a heterogeneidade de todo o tumor⁵³. Não existem consensos ou diretrizes internacionais sobre a melhor técnica de seleção de áreas nas lâminas histológicas para aferição das porcentagens de positividade nuclear, e o uso de diferentes anticorpos pode influenciar no valor final de Ki-67⁵³.

Com o objetivo de testar a importância do número de fragmentos de biópsia, foi analisada a quantidade de fragmentos coletados em relação aos índices de concordância da BAG versus EC para tipo histológico, grau tumoral, RE, RP, HER2 e Ki-67. Não foram encontrados índices de significância estatística para esses dados, utilizando-se IC 95%. Vale ressaltar que em nosso estudo, a média coletada foi 3,43 fragmentos por exame de BAG, o

que é abaixo da média preconizada de cinco. Ainda assim, não houve impacto significativo nos resultados das análises da BAG.

Concluindo, a caracterização anatomopatológica e os resultados de imunoistoquímica obtidos pelo método de BAG em tumores de mama são uma excelente ferramenta para prática clínica, especialmente na definição dos receptores hormonais e status do HER2. A tipagem histológica, a definição do Ki-67 e por último, o grau histológico, devem ser utilizados com mais cautela.

Conclusão

- 1) A caracterização anatomopatológica e os resultados de imunoistoquímica obtidos pelo método de biopsia por agulha grossa (BAG) em tumores de mama são uma boa ferramenta para prática clínica.
- 2) Os resultados mostram índices altamente confiáveis da expressão de receptores hormonais.
- 3) Os resultados discrepantes encontrados quanto ao tipo histológico podem estar relacionados ao tamanho limitado de algumas amostras de BAG ou ao uso de subclassificações tumorais, não incluídas em nosso estudo.
- 4) Recomenda-se que os casos HER2 negativos na BAG sejam retestados nos EC pois, apesar de rara, pode haver troca do status de negativo para positivo, como foi observado em nossas análises.
- 5) Sugere-se também que o Ki-67 seja testado tanto nas amostras de BAG quanto nas de EC antes de seu uso como fator preditivo e prognóstico. As discordâncias encontradas em nossos casos podem se relacionar à heterogeneidade tumoral.
- 6) Este estudo recomenda supressão do uso do grau histológico nos laudos imunoistoquímicos de BAG devido à alta taxa de discordância com os espécimes cirúrgicos correspondentes.

Referências

1. Bray F, et al. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018.
2. Siegel RL, Kimberly DM, Ahmedin J. "Cancer statistics, 2017." *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017; 67.1: 7-30.
3. Brasil, I. N. C. A. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. *Rio de Janeiro: INCA*, 129.
4. Harvey JA, Ruth EM. "US-guided core needle biopsy of the breast: technique and pitfalls." *Radiographics*. 1998; 18.4: 867-877.
5. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, et al. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. *Ann Surg*. 2005; 242:701–7.
6. Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, et al. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology*. 2003; 226:779–82.
7. Rocha, RD, et al. Passo-a-passo da core biópsia de mama guiada por ultrassonografia: revisão e técnica. *Radiologia Brasileira*. 2013; 46.4: 234-241.
8. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology*. 1993; 187:507–11.
9. Harvey JA, Moran RE. US-guided core needle biopsy of the breast: technique and pitfalls. *Radiographics*. 1998; 18:867–77.
10. Klimberg, VS, Amy R. Ultrasound image-guided core biopsy of the breast. *Chinese clinical oncology*. 2016; 5.3.
11. Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2007; 60:1300-6.
12. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2002; 40: 483–500.

13. Ribeiro-Silva, A. Core biopsy: uma técnica confiável para o diagnóstico histopatológico do câncer de mama. *J Bras Patol Med Lab*; 2012; 48(1), 8-9.
14. Makki, J. "Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance." *Clinical Medicine Insights: Pathology* 8; 2015; CPath-S31563.
15. Amin, MB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017; 67.2: 93-99.
16. Lakhani SR, Ellis IO, et al. Classificação da OMS de Tumores, 4ª edição. Lyon: IARC WHO Classification of Tumors, IARC Press 2017.
17. Gospodarowicz, MK., James D.B, Christian W, et al. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons, 2017.
18. Giuliano, AE, Stephen BE, Gabriel NH. AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018; 25.7: 1783-1785.
19. Cintra JRD, Teixeira MTB, Diniz RW, Junior HG, Florentino TM, De Freitas GF, Guerra MR, et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2012; 58(2), 178-187.
20. Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(5): 303-313.
21. Almeida SM, Cúrcio VS, Perez AA, Gomes, DS, Gobbi, H. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. *J Bras Patol Med Lab*, 2009; 45(3), 213-222.
22. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–752.
23. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, et al. The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine. *The Oncologist* 2009; 14, 320-368.
24. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão de literatura). *Rev Bras Cancerol*, 2001, 47(4), 377-88.
25. Bitter, J.J. The causes and control of mammary cancer in mice. *Harvey Lect*, 1948; v.42, p.221-246.

26. Silva AED, Serakides R, Cassali GD. Hormonal carcinogenesis and hormone dependents neoplasm. *Ciência Rural*, 2004; 34(2), 625-633.
27. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015; 26:1533–1546.
28. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2206–2223.
29. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, Obermann E, Ohlschlegel C, Padberg B, Rakozy C, Sancho Oliver S, Schobinger-Clement S, Schreiber-Facklam H, Singer G, Tapia C, Wagner U, Mastropasqua MG, Viale G, Lehr HA. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss working group of breast-and gynecopathologists. *PLoS One*. 2012; 7: e37379.
30. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11:174–183.
31. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005; 23(28), 7212-7220.
32. McGranahan N, Charles S. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer cell*. 2015; 27.1: 15-26.
33. Greaves M, Carlo CM. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012; 481.7381: 306-315.
34. Nik-Zainal S. et al. The life history of 21 breast cancers. *Cell*. 2012; 149: 994-1007.
35. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat. Rev. Genet*. 2002; 3: 415–428.
36. Ashworth A, Christopher JL, Jorge SRF. Genetic interactions in cancer progression and treatment. *Cell*, 2011; 145.1: 30-38.
37. Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*. 2015: 405.

38. Tworek JA, et al. College of American Pathologists Gynecologic Cytopathology Quality Consensus Conference on good laboratory practices in gynecologic cytology: background, rationale, and organization. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013; 37(2): 158-163.
39. American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. Guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 118-145.
40. Wolfe AC, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131: 18-143.
41. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-10.
42. Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, et al. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol*. 2009; 20:1948–1952.
43. Tamaki K, Sasano H, Ishida T, Miyashita M, Takeda M, Amari M, Ohuchi N, et al. Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. *Cancer science*, 2010; 101(9), 2074-2079.
44. Ricci MD, Calvano Filho CM, Oliveira Filho HR, Filassi JR, Pinotti JA, et al. Analysis of the concordance rates between core needle biopsy and surgical excision in patients with breast cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58: 532–536.
45. Ge WK, Yang B, Zuo WS, Zheng G, Dai YQ, Han C, Zheng MZ, et al. Evaluation of hormone receptor, human epidermal growth factor receptor-2 and Ki-67 with core needle biopsy and neoadjuvant chemotherapy effects in breast cancer patients. *Thoracic Cancer*, 2015; 6(1), 64-69
46. Yamanouchi K, Minami S, Kuba S, Kawakami F, Sakimura C, Kinoshita N, Eguchi S, et al. Is it practical to determine the therapeutic strategy for breast cancer by evaluating pathological findings in core needle biopsy specimens? *Acta Medica Nagasakiensia*. 2014; 59(2), 41-45.

47. Mohamed M, Memar B, Aliakbaian M, Shakeri MT, Samadi M, Jangjoo A. Accuracy of prognostic and predictive markers in core needle breast biopsies compared with excisional specimens. *Breast Care*. 2014; 29(2), 107-107.
48. Ares SL, Gercovich N, et al. Discrepancies between immunohistochemistry (IHC) from core biopsy (CB) and surgical specimen (SP) in patients with early breast cancer (EBC): A clinical decision-making challenge. *J Clin Oncol*. 2016; 34.
49. Nakamura R. et al. "Impact of host and histopathological factors on the discrepancies in estrogen receptor, and progesterone receptor, and HER2 status between core needle biopsy and surgically excised tumors." *The Breast*. 2016; 26: 141-147.
50. Meattini I, Bicchierai G, Saieva C, et al. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: single-institution experience and review of published literature. (pii: S0748-7983(16)30965-9) *Eur J Surg Oncol*. 2017; Apr; 43(4): 642-648.
51. Clark BZ, et al. Breast cancer global tumor biomarkers: a quality assurance study of intratumoral heterogeneity. *Modern Pathology*. 2018: 1.
52. Davidson T, et al. Correlations Between Core Needle Biopsy and Excisional Biopsy Findings in Suspected Breast Lesions: A Single Center Study. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2018; 20 (7): 401-404.
53. Demchig D, et al. Observer Variability in Breast Cancer Diagnosis between Countries with and without Breast Screening. *Academic radiology*. 2018.
54. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998 Feb; 11(2):155-68.
55. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124(7):966-78.
56. Collins LC, Botero ML, Schnitt SJ. Bimodal frequency distribution of estrogen receptor immunohistochemical staining results in breast cancer: an analysis of 825 cases. *Am J Clin Pathol*. 2005; 123(1):16-20.
57. Fitzgibbons PL, et al. Principles of analytic validation of immunohistochemical assays: guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2014; 138 (11): 1432-1443.

58. Pantanowitz L et al. Validating whole slide imaging for diagnostic purposes in pathology: guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2013; 137(12): 1710-1722.
59. Judd RL. Quantitative image analysis (QIA) of HER2 immunohistochemistry (IHC) provides a reproducible, accurate, and cost-effective tool for HER2 assessment of breast cancers. *Laboratory investigation: nature publishing group*. 2007; Vol. 87: 75-81.
60. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; Nov;19(5):403-10.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A caracterização anatomopatológica e os resultados de imunoistoquímica obtidos pelo método de biópsia por agulha grossa (BAG) em tumores de mama são uma boa ferramenta para prática clínica. Os resultados mostram índices altamente confiáveis da expressão de receptores hormonais.

Uma das dificuldades encontradas no estudo foi relacionada à ausência de alguns registros importantes para efetuar a inclusão de casos a partir do prontuário eletrônico, o que impediu a análise de um maior número de pacientes. Portanto, há necessidade de melhora do registro dos dados das pacientes tratadas na Instituição de origem desse estudo para facilitar uma busca ativa e confiável para reprodução desses dados em pesquisa.

Quanto aos resultados discrepantes encontrados quanto ao tipo histológico, estes podem estar relacionados ao tamanho limitado de algumas amostras de BAG ou ao uso de subclassificações tumorais, não incluídas em nosso estudo.

Recomenda-se que os casos HER2 negativos na BAG sejam retestados nos EC, pois, apesar de rara, pode haver troca do status de negativo para positivo, como foi observado em nossas análises.

Sugere-se também que o Ki-67 seja testado tanto nas amostras de BAG quanto nas de EC antes de seu uso como fator preditivo e prognóstico. As discordâncias encontradas em nossos casos podem se relacionar à heterogeneidade tumoral.

Este estudo recomenda supressão do uso do grau histológico nos laudos imunoistoquímicos de BAG devido à alta taxa de discordância com os espécimes cirúrgicos correspondentes.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

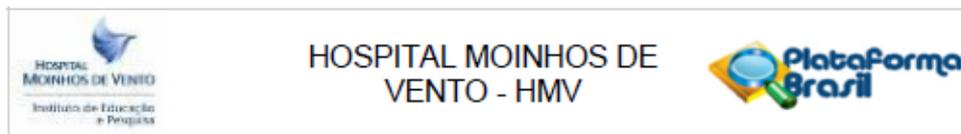
Estudos prospectivos, com séries maiores de casos são necessários para comprovação dos dados aqui apresentados. Talvez seja interessante analisar mais profundamente a qualidade dessas amostras e os meios de análise aplicados, especialmente para incrementar o diagnóstico do grau tumoral na biopsia por agulha grossa.

Para as próximas análises é possível estudar a classificação dos subtipos moleculares de tumores de mama e relacioná-las com as informações achadas de concordância da BAG versus a EC.

Também é possível analisar se existe relação entre o tamanho de fragmentos e a concordância aos achados de BAG versus EC. Não foi avaliado o quanto os tamanhos obtidos nas amostras possam influenciar a qualidade desses fragmentos na análise de concordância e discordância dos casos estudados, sendo uma perspectiva futura de estudo.

10 ANEXOS E/OU APÊNDICES

10.1 Parecer de aprovação do CEP de pesquisa junto a Plataforma Brasil



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BIÓPSIA PERCUTÂNEA vs. PEÇA CIRURGICA DE TUMORES DE MAMA: CORRELAÇÃO DE ACHADOS DE EXAMES ANATOMOPATOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICA

Pesquisador: ANA PAULA ZANON BAMPI

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 68136017.1.0000.5330

Instituição Proponente: Hospital Moinhos de Vento - HMV

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

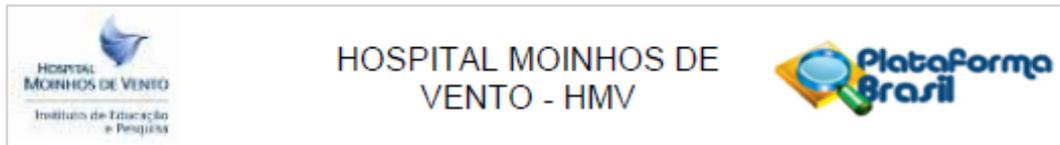
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.172.543

Apresentação do Projeto:

A biópsia com agulha percutânea de nódulos mamários é cada vez mais utilizada como método rápido e eficaz de procedimento diagnóstico em quase 90% dos casos de câncer de mama, sendo, muitas vezes, a única amostra que fornece as informações sobre fatores prognósticos, os quais são usados para estabelecer o planejamento cirúrgico e terapêutico. Apesar da literatura afirmar índices confiáveis neste procedimento, existe uma carência de estudos e artigos que apresentem dados consistentes cientificamente com relação a concordância entre biópsias por agulha percutânea de mama vs. peça cirúrgica correspondente, uma vez que devido a heterogeneidade tumoral, pode não refletir com precisão as características anatomo-histológicas e perfil biológico relacionado. Objetivo: Avaliar se os achados histopatológicos e/ou imunohistoquímicos de biópsia percutâneas realizadas em pacientes com diagnóstico de câncer de mama correspondem aos achados anatomopatológicos e imuno-histoquímicos das peças cirúrgicas correspondentes. Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo, de 2012 a junho de 2017, de pacientes com câncer de mama diagnosticadas e tratadas no Hospital Moinhos de Vento que tenham em seu histórico de

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo
Bairro: Floresta **CEP:** 90.560-030
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3314-3537 **E-mail:** cep.lep@hmv.org.br



Continuação do Parecer: 2.172.543

tratamento junto ao prontuário eletrônico do hospital as análises da biópsia percutânea e da peça cirúrgica correspondente. Espera-se apresentar as concordâncias e discordâncias encontradas entre a biópsia por agulha percutânea de mama e a peça cirúrgica correspondente. Foram adotados como critérios de inclusão dos casos para o estudo: (1) ser do sexo feminino; (2) ter sido diagnosticada para câncer de mama; (3) ter esfregaço citológico; preparados histológicos e/ou blocos de parafina de biópsia e ressecção cirúrgica correspondente ao mesmo local, registrado junto ao sistema de prontuário eletrônico do Hospital Moinhos de Vento no período de 2012 até 2017; (3) ter resultado de exames de anatomopatológico, imunohistoquímica/FISH (quando aplicável) disponíveis para acesso junto ao sistema. O N estimado de pacientes que serão incluídos neste estudo é de 358. Esse estudo será útil para o aprimoramento na prática clínica com o aperfeiçoamento das informações obtidas a partir das análises correspondente, apresentando dados de acordo e desacordo das correlações, que podem evitar o subtratamento e/ou tratamento excessivo de pacientes, e avaliando com isso o quanto da amostra obtida a partir da biópsia percutânea pode ser otimizada para minimizar estas divergências.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar se os achados histopatológicos e imuno-histoquímicos de biópsia percutâneas realizadas em pacientes com diagnóstico de câncer de mama realmente se correlacionam com os achados encontrados nas peças cirúrgicas correspondentes.

Objetivo Secundário:

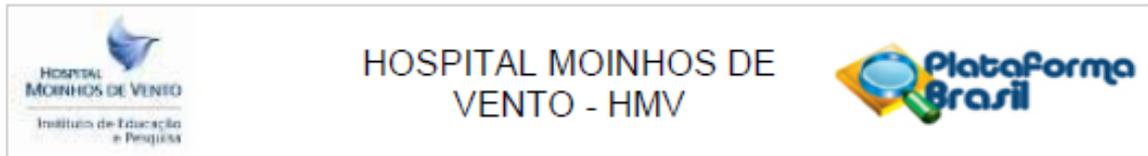
Definir as características patológicas tumorais encontradas nas biopsias percutâneas versus a das peças cirúrgicas correspondentes tendo em vista as seguinte informações: tipo histológico, estadiamento, presença de linfonodo sentinela e a expressão de receptores de estrogênio (ER) e de progesterona (PR), HER2, p53 e Ki67. Avaliar se os achados entre biópsia e peça cirúrgica são afetados pelo tamanho e quantidade de fragmentos de tumor retirados na biópsia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Dentre as análises do estudo, relata-se que entre os vies possíveis de se encontrar estão os vies de aferição, relacionado a interpretação dos dados imuno-histoquímicos e anatomopatológicos devido a variabilidade de interpretação desses dados entre diferentes patologistas; e vies de seleção, que estima-se

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo
 Bairro: Floresta CEP: 90.560-030
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3314-3537 E-mail: cep.iep@hmv.org.br



Continuação do Parecer: 2.172.543

a minimização a partir da realização de cálculo de amostragem da população de novos casos de câncer de mama no estado do Rio Grande do Sul [17].

Benefícios:

A discordância nas informações relacionadas a correlação entre biópsia percutânea versus peça cirúrgica pode trazer sérios problemas quando se trata de tomar decisões clínicas. Os achados deste estudo serão relevantes do ponto de vista clínico em oncologia mamária uma vez que definirão o índice de correlação entre biópsia percutânea versus peça cirúrgica em tumores de mama quanto a aspectos histopatológicos e imunohistoquímicos. Além disso, descreverão se há influência nestes achados dependente do número de amostras do fragmento tumoral obtido através de biópsia percutânea em relação aos achados posteriores em peça cirúrgica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, baseado em evidências científicas bem referenciadas, texto objetivo e claro.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatórios adequados.

Recomendações:

Recomendações atendidas plenamente.

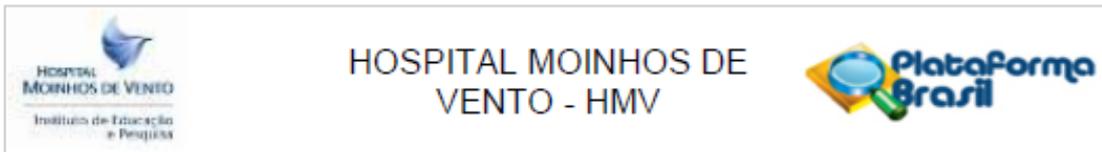
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada a considerar.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este projeto de pesquisa foi APROVADO na sua totalidade, seguindo as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os aspectos que foram considerados para que esta decisão fosse tomada constam no parecer. O projeto de pesquisa poderá ser iniciado e toda e qualquer alteração no projeto deverá ser comunicada ao CEP/HMV, assim como relatórios semestrais e finais, notificação de eventos adversos e eventuais emendas ou modificações no protocolo.

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo
 Bairro: Floresta CEP: 90.560-030
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3314-3537 E-mail: cep.iep@hmv.org.br



Continuação do Parecer: 2.172.543

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_873981.pdf	03/07/2017 09:29:36		Aceito
Outros	Cartarespostaparecer.docx	03/07/2017 09:29:10	ANA PAULA ZANON BAMPI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoAnaZanonVersaoFinal2.docx	03/07/2017 09:11:57	ANA PAULA ZANON BAMPI	Aceito
Folha de Rosto	Folharostook.pdf	09/05/2017 09:35:56	ANA PAULA ZANON BAMPI	Aceito
Outros	Termoresponsa.pdf	08/05/2017 22:34:10	ANA PAULA ZANON BAMPI	Aceito
TCLE / Temos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termoresponsabpront.pdf	08/05/2017 22:33:09	ANA PAULA ZANON BAMPI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aut.pdf	08/05/2017 22:28:10	ANA PAULA ZANON BAMPI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 14 de Julho de 2017

Assinado por:
Regina Kuhmmer Notti
(Coordenador)

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo
Bairro: Floresta CEP: 90.560-030
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3314-3537 E-mail: cep.iep@hmv.org.br