

ANDRÉ MULLER TEIVE

**FATORES ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO
DE MALIGNIDADE EM PUNÇÃO ASPIRATIVA POR
AGULHA FINA NOS NÓDULOS DE MAMA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008**

ANDRÉ MULLER TEIVE

**FATORES ASSOCIADOS AO DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO
DE MALIGNIDADE EM PUNÇÃO ASPIRATIVA POR
AGULHA FINA NOS NÓDULOS DE MAMA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professora Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rozany Mucha Dufloth
Professor Co-orientador: Prof. MSc. Carlos Gilberto Crippa**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008**

Teive, André Muller.

Fatores associados ao diagnóstico citológico de malignidade em punção aspirativa por agulha fina nos nódulos de mama / André Muller Teive - Florianópolis, 2008.

38 p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina -- Curso de Graduação em Medicina.

Palavras Chaves: 1. Carcinoma de mama. 2. Citologia. 3. PAAF

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Prof.^a. Rozany Mucha Dufloth pela oportunidade que me deu e por estar sempre presente. Seus ensinamentos, críticas e sugestões foram, desde o princípio, fundamentais.

Agradeço também à Prof.^a Daniella Serafin Couto Vieira por todo o incentivo dado e por apresentar-me o mundo da Patologia.

Um obrigado especial a toda equipe do SAP do HU, em especial ao Sr. Alvonir José de Souza e à bióloga pesquisadora Eliane Assumpção Marino Rodrigues por toda a ajuda na coleta de dados.

Obrigado ao Dr. Thiago Sakae pelo auxílio na análise estatística e à colega Heloísa Zaccaron, pela ajuda nos dias de laboratório dessa etapa final.

À minha família. Meu pai Marcelo, minha mãe Elisabeth e meu irmão Marcello; obrigado pelo apoio, compreensão, paciência e aconselhamentos.

Agradeço a Deus, por tantas coisas proporcionadas.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A punção aspirativa por agulha fina é, em muitos países, a primeira linha de investigação para o diagnóstico de lesões mamárias, exceto quando há microcalcificações. A técnica da punção, informações clínicas e de métodos de imagem e interpretação, são fatores determinantes do diagnóstico citológico.

OBJETIVO: Investigar alguns fatores que poderiam influenciar o diagnóstico citológico de malignidade em punção aspirativa por agulha fina de nódulos de mama.

MÉTODOS: Foram selecionadas 85 pacientes que apresentaram diagnóstico de carcinoma de mama no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Todos os diagnósticos anátomo-patológicos e citológicos foram revistos. As variáveis analisadas foram: idade, tamanho do tumor, diagnóstico citológico, diagnóstico histológico final e grau histológico do tumor. Da amostra inicial, 25 pacientes foram excluídas por apresentarem dados clínicos insuficientes para a avaliação das variáveis deste estudo. Para análise estatística foi utilizado o teste exato de Fisher com os respectivos intervalos de confiança de 95% .

RESULTADOS: A maioria dos diagnósticos citológicos foram positivos para malignidade e apenas cinco foram benignos. A maior parte das pacientes tinha mais de 50 anos (60%) e tumores menores que dois centímetros (53,3%). O tipo de tumor mais encontrado foi o ductal invasivo (80%), e o grau histológico II foi o mais freqüente (38,3%). Tumores maiores que dois centímetros foram mais facilmente diagnosticados pela citologia e este resultado foi estatisticamente significativo ($P = 0,026$).

CONCLUSÃO: Dentre as variáveis estudadas, somente o tamanho do tumor exerceu influência sobre o resultado do diagnóstico citológico.

ABSTRACT

BACKGROUND: Fine-needle aspiration cytology is, in many countries, the first line of research for the diagnosis of breast lesions, except when there are microcalcifications. The technique of puncture, clinical information and imaging methods and interpretation, are key factors of cytological diagnosis.

OBJECTIVE: Investigate some factors that could influence the cytological diagnosis of malignancy on fine needle aspiration cytology of breast lumps.

METHOD: There were selected 85 patients with breast cancer in the Department of Anatomic Pathology of the University Hospital from Federal University of Santa Catarina. All histological and cytological diagnoses were reviewed. The variables assessed were: age, tumor size, cytological diagnosis, histological diagnosis and final histological grade of the tumor. From the initial sample, 25 patients were excluded because they had insufficient clinical data to evaluate the variables of this study. For the statistical analysis, Fisher's exact test was used with the confidence intervals of 95%.

RESULTS: Most cytologic diagnoses were positive for malignancy and only five were benign. Most patients had more than 50 years (60%) and tumors smaller than two centimeters (53.3%). The type of tumor most found was the invasive ductal (80%) and histological grade II was the most frequent (38.3%). Tumors larger than two centimeters were more easily diagnosed by cytology and this result was statistically significant ($P = 0026$).

CONCLUSION: Among the variables studied, only the size of the tumor exerted influence on the outcome of cytological diagnosis.

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>BRCA1</i>	<i>Breast Cancer 1 Gene</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast Cancer 2 Gene</i>
HU	Hospital Universitário
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>P</i>	p valor
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
RP	Razão de Prevalência
SAP	Serviço de Anatomia Patológica
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vi
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo Geral	5
2.2 Objetivos Específicos	5
3 SUJEITOS E MÉTODOS.....	6
3.1 Desenho do Estudo	6
3.2 Seleção de Sujeitos e Tamanho da Amostra.....	6
3.2.1 Critérios de inclusão	7
3.2.2 Critérios de exclusão	7
3.3 Variáveis e Conceitos	7
3.3.1 Variáveis.....	7
3.3.2 Conceitos	7
3.4 Descrição dos Procedimentos Técnicos e Coleta de Dados	9
3.5 Análise dos Dados	10
3.6 Aspectos Éticos	10
4 RESULTADOS	11
5 DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÕES.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
NORMAS ADOTADAS.....	30
ANEXOS	31

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma de mama é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo e o primeiro entre as mulheres¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que por ano, ocorram mais de 1.050.000 casos novos em todo o mundo². No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para o ano de 2008 é de 49400 casos novos, com um risco estimado de 51 casos para cada 100 mil mulheres³. Nas diferentes regiões do país, o carcinoma de mama apresenta uma alta taxa de incidência. É o mais incidente na região Sudeste onde são esperados 28430 novos casos e também na região Sul com 9500 novos casos esperados em 2008. Os dados do Ministério da Saúde e do INCA mostram que em Santa Catarina a previsão é de 1610 casos novos, com 130 deles ocorrendo na capital³. Esses dados o colocam como a neoplasia mais incidente entre as mulheres no Estado e de Florianópolis, depois dos cânceres de pele não melanomas³.

No que se refere à mortalidade, o carcinoma de mama é no mundo a principal causa de morte por neoplasia entre as mulheres, com mais de 400000 óbitos anuais, representando 14% das mortes femininas por câncer¹. No Brasil, segundo a OMS, o carcinoma de mama é também a neoplasia que mais leva à morte as mulheres². No ano de 2004, os dados do Ministério da Saúde mostram que ocorreu um total de 9789 óbitos por neoplasia de mama no país (5,39 a cada 100.000 habitantes), com 263 ocorrendo em Santa Catarina (4,90 a cada 100.000 habitantes). Estes dados mostram que o Estado apresenta proporcionalmente uma alta taxa de mortalidade quando comparado às demais Unidades da Federação⁴.

No que diz respeito aos fatores de risco, não existe um que possa ser considerado isoladamente como determinante da doença e que nos permita selecionar mulheres que terão carcinoma de mama^{2,3,5}. Mulheres com histórico familiar de carcinoma de mama, especialmente em um parente de primeiro grau, tem um risco maior de desenvolverem a doença⁶. Este risco é maior, se mais de um parente desenvolveu carcinoma e quanto mais novo era à época do diagnóstico⁶. Fatores genéticos como as mutações nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* também estão implicados numa maior suscetibilidade no desenvolvimento de neoplasia mamária^{5,7}, no entanto essas mutações estão presentes numa pequena parcela da população, o que acaba por limitar a importância prática de tais dados^{5,8}.

Além dos componentes genéticos, estão também envolvidos fatores hormonais. Menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade e idade da primeira gestação a termo após

os 30 anos, podem aumentar o risco de desenvolvimento do carcinoma de mama, uma vez que alteram a quantidade de hormônios reprodutivos a que a mulher irá se expor ao longo de sua vida. O uso de terapia de reposição hormonal por longos períodos consecutivos também acarreta num maior risco^{2,3,5,9-12}. A amamentação é considerada um fator protetor, diminuindo o risco para o desenvolvimento da doença, sendo maior este benefício quanto maior o tempo em que a mulher amamentar¹³.

A densidade do tecido mamário tem relação com o câncer de mama¹⁴⁻¹⁷. Mulheres com uma alta densidade do tecido mamário detectada à mamografia, indicativos de maiores proporções de tecido epitelial e conjuntivo, estão sob maior risco de desenvolverem a doença que aquelas com uma maior proporção de tecido adiposo¹⁴⁻¹⁷.

A incidência aumenta também com a idade, principalmente próximo a perimenopausa, e diminui no período pós menopausa, onde ocorre a maior prevalência¹⁸⁻²¹.

Devido às características genéticas e aos fatores de risco variados envolvidos no carcinoma de mama, as práticas junto à população para prevenção primária desta neoplasia tornam-se limitadas^{1,3,21,22}. Nenhum dos testes hoje disponíveis para se avaliar a suscetibilidade genética a neoplasias é apropriado para aplicação na população geral²³. As intervenções, do ponto de vista da Saúde Pública, passam a ser direcionadas a sua detecção precoce, com a garantia de recursos diagnósticos adequados e tratamento oportuno^{2,21,22}.

Para a detecção precoce do carcinoma de mama, as medidas hoje preconizadas pelo Ministério da Saúde são: exame clínico da mama, rastreamento mamográfico e diagnóstico histológico e/ou citológico. A punção aspirativa por agulha grossa (*core biopsy*), a mamotomia e a biópsia cirúrgica, são exames disponíveis para a investigação histológica. Já a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), nos fornece um diagnóstico citológico do carcinoma de mama^{5,18-20,24,25}.

As indicações para cada exame variam conforme uma série de fatores como: tamanho e características da lesão, capacidade do paciente de tolerar o exame, a experiência e preferência do profissional realizando o procedimento, a disponibilidade de patologista com experiência em citologia, a necessidade da pesquisa de receptores hormonais, necessidade de um resultado rápido, entre outros^{18,19,24-26}.

A punção aspirativa por agulha fina é um exame que permite a obtenção de material citológico de uma lesão para a sua investigação. A PAAF de uma lesão mamária tornou-se um procedimento de rotina em muitos hospitais e clínicas, muitas vezes substituindo uma biópsia histológica pré-operatória^{18,21,26}.

São várias as indicações da PAAF, tais como: nódulos palpáveis, áreas densas e lesões não-palpáveis detectadas pela mamografia e para o diagnóstico e tratamento de cistos. Este exame permite o diagnóstico de processos inflamatórios, neoplasias benignas como os fibroadenomas, tumores malignos primários ou metastáticos ou recidivados localmente^{18,25-27}.

A PAAF é um exame operador dependente, portanto a qualidade da amostra vai estar intimamente ligada ao volume de casos e a experiência do médico que realiza a punção^{18,27}. Do mesmo modo, a análise da lâmina com material proveniente de uma punção, requer experiência em citologia por parte do patologista. A apresentação clínica da lesão também vai influenciar no resultado^{25,27}. Nódulos grandes palpáveis e com escasso estroma fibroso, sem necrose, geralmente fornecem material abundante para exame²⁷. Áreas densas na mamografia, nódulos pequenos, áreas densas de necrose e estroma fibroso abundante, de uma maneira geral, são pouco celulares e podem fornecer material insatisfatório para diagnóstico, sendo esta uma das principais desvantagens do método²⁷.

Além do número elevado de casos com material insatisfatório, a PAAF possui algumas limitações, não sendo por exemplo, adequada para a análise de microcalcificações^{18,19,27,28}. O tipo da lesão de mama também pode apresentar desafios, tais como: dificuldades no diagnóstico específico das lesões epiteliais proliferativas da mama, fibroadenomas e tumores papilíferos, impossibilidade de diferenciar com segurança a hiperplasia ductal atípica do carcinoma ductal *in situ* e invasivo de baixo grau nuclear, assim como a impossibilidade de separar o carcinoma *in situ* do carcinoma invasivo^{25,27}.

Por sua vez, quando realizada por citopatologista com experiência, permite o diagnóstico de lesões benignas e malignas através da análise da morfologia das células^{18,21,27}. Seus resultados possuem alta concordância com os da histologia, uma vez que seja realizada com a técnica correta²¹. Além disso, utiliza pouco material e não requer um elaborado processamento do tecido, o que a torna um método diagnóstico muito econômico. Não necessitando de anestesia ou hospitalização, e sendo realizada em poucos minutos, é também um método rápido e versátil¹⁸. Apresenta poucas complicações e permite facilidade no seguimento mamográfico das pacientes^{18,21,27}. Uma análise preliminar com relação à qualidade da amostra, e em alguns casos até do diagnóstico, pode ser feita em minutos, diminuindo assim a ansiedade da paciente¹⁸.

Além disso, o material excedente pode ser fixado em formol e enviado para inclusão em parafina e realização de bloco celular, auxiliando o diagnóstico citológico e permitindo a realização de estudos imuno-histoquímicos²⁷.

Assim como outros métodos diagnósticos, a PAAF possui suas limitações, mas a sua facilidade de execução, tanto para a paciente quanto para o médico, aliada a sua eficácia, rapidez e custos reduzidos, fazem dela um exame muito utilizado na prática clínica de hoje, especialmente nas lesões de mama. Não existem, no entanto, estudos suficientes a seu respeito no diagnóstico do carcinoma de mama, no Hospital Universitário. Espera-se que o melhor conhecimento de alguns fatores que possam influenciar seus resultados, tragam subsídios que ajudem na diferenciação entre os processos patológicos da mama e conseqüentemente ajudem no diagnóstico precoce das neoplasias mamárias. A importância de tais resultados vem do fato do carcinoma de mama ser uma neoplasia cujo prognóstico está intimamente ligado à precocidade do diagnóstico e a instituição do tratamento adequado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar fatores que possam influenciar o diagnóstico citológico de malignidade em punção aspirativa por agulha fina de nódulos de mama.

2.2 Objetivos Específicos

1. Descrever a frequência dos resultados do diagnóstico citológico obtido através da PAAF.
2. Analisar a distribuição dos resultados do diagnóstico citológico obtido através da PAAF entre as variáveis: idade da paciente, tamanho do tumor, tipo histológico e grau histológico do tumor.
3. Correlacionar os resultados do diagnóstico citológico de material insatisfatório obtido através da punção aspirativa por agulha fina com as variáveis: idade da paciente, tamanho do tumor e grau histológico do tumor.
4. Correlacionar os resultados do diagnóstico citológico benigno e maligno com as variáveis: idade da paciente, tamanho do tumor, tipo histológico do tumor e grau histológico do tumor.

3 SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Este estudo foi do tipo observacional, analítico e retrospectivo e faz parte da linha de pesquisa “Mecanismos celulares e moleculares envolvidos na patogênese e na progressão do câncer ginecológico e mamário” do grupo de pesquisa CAGIMA, cadastrado no CNPq (ANEXO 1).

3.2 Seleção de Sujeitos e Tamanho da Amostra

Este estudo foi realizado por meio da análise dos laudos histopatológicos de pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama e laudos de diagnóstico citológico de material obtido por punção aspirativa por agulha fina, arquivados no Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Foram selecionadas a partir dos livros de registro de exames histopatológicos do SAP, as pacientes que haviam realizado procedimentos cirúrgicos na mama e cujo material foi enviado ao serviço de anatomia patológica, tendo recebido diagnóstico de carcinoma de mama, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2007.

A partir dessa seleção inicial, foram separadas as pacientes que possuíam laudo de diagnóstico citológico obtido através da punção aspirativa por agulha fina de mama previamente à cirurgia. Esta segunda pesquisa foi realizada por meio do sistema informatizado de registros de laudos histológicos do Hospital Universitário.

Portanto, foram incluídos 85 pacientes que preenchiam os critérios acima descritos. Esta seleção das pacientes foi realizada pelo pesquisador deste estudo, bem como a revisão de todos os laudos histológicos e citológicos dos casos incluídos na pesquisa.

3.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico histológico final de carcinoma de mama.
- Pacientes com diagnóstico citológico obtido através da punção aspirativa por agulha fina realizado previamente à cirurgia.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Casos com dados clínicos insuficientes para a avaliação das variáveis propostas neste estudo.

Assim, da amostra inicial de 85 pacientes, 25 foram excluídas, restando 60 casos que preencheram os critérios propostos. Dos casos excluídos, cinco foram devido à informações discordantes quanto a localização da punção e a localização do tumor na peça histológica; em seis casos a paciente tinha dois ou mais tumores na mama, não tendo sido possível saber de qual a PAAF era proveniente; em cinco casos a peça histológica tinha margens comprometidas, não tendo sido possível avaliar corretamente o tamanho do tumor; sete casos não possuíam informações a respeito do grau histológico do tumor; e dois casos não possuíam informações sobre o tamanho do tumor.

3.3 Variáveis e Conceitos

3.3.1 Variáveis

As variáveis estudadas foram:

- Idade.
- Tamanho do tumor.
- Diagnóstico citológico.
- Diagnóstico histológico final
- Grau histológico do tumor

3.3.2 Conceitos

- Idade

Idade da paciente, em anos completos, no período do diagnóstico histológico do carcinoma de mama, segundo consta no prontuário médico.

- Tamanho do tumor

Em centímetros, obtido a partir do laudo histopatológico.

- Diagnóstico citológico

Categoria em que os achados do exame citológico foram classificados^{18,25}, atribuído pelos patologistas do SAP, a partir do material obtido pela PAAF (Quadro 1).

Quadro 1

Diagnóstico	Descrição
Benigno	- não há evidência de critérios citológicos de malignidade.
Suspeito/provavelmente maligno	- os achados do exame citológico são sugestivos de malignidade (lesão epitelial proliferativa com atipias).
Maligno	- os resultados são compatíveis com malignidade. O exame citológico apresenta celularidade alta, com células epiteliais atípicas, geralmente isoladas e com citoplasma intacto, ausência de núcleos nus e redução da coesão celular.
Indeterminado/atípico	- os achados celulares do exame citológico não são diagnósticos.
Insatisfatório	- material acelular ou com número insuficiente de células; problemas no esfregaço, fixação ou coloração das lâminas; presença de material hemorrágico ou necrótico que impossibilite o diagnóstico.

Adaptado de: National Cancer Institute, 1997; Koss LG, *et al.*, 2006; Kocjan, *et al.*, 2008.

- Diagnóstico histológico final

Foi aquele atribuído pelos patologistas do SAP, nas peças cirúrgicas de mastectomia ou quadrantectomia, de acordo com a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde ²⁹.

- Grau histológico do tumor

Foi aquele atribuído pelos patologistas do SAP, nas peças cirúrgicas de mastectomia ou quadrantectomia utilizando-se o sistema de graduação de Scarff, Bloom, Richardson modificado por Elston-Ellis³⁰, que avalia o percentual de diferenciação tubular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico. Para cada parâmetro um escore de 1 a 3 é dado, sendo a graduação final uma soma desses valores. Classifica-se como grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado) e grau III (indiferenciado)³⁰.

Para fins de análise estatística os casos diagnosticados como grau I e grau II foram agrupados.

3.4 Procedimentos Técnicos e Coleta de Dados.

Os procedimentos técnicos foram realizados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de abril a agosto de 2008.

A coleta de dados foi realizada pelo autor do presente estudo através do preenchimento de uma ficha pré-codificada, especialmente elaborada para este estudo (ANEXO 2). Nesta ficha, os casos incluídos receberam um número seqüencial e foram anotados os dados dos laudos citopatológicos e histopatológicos, bem como os demais dados clínicos envolvidos no estudo e necessários à pesquisa. Para cada caso foi atribuído um número de identificação que seguia a ordem cronológica do diagnóstico histológico.

3.5 Análise dos Dados

Os dados contidos nas fichas de coleta de dados foram digitados em um banco de dados construído em software Excel[®]. Foram confeccionadas tabelas descritivas para a avaliação da consistência dos dados e, em seguida, o arquivo gerado foi transportado para o programa Epi info v 6.02 (www.cdc.gov).

Para a realização da análise estatística, os dados foram descritos por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%).

Para avaliar a correlação entre as variáveis estudadas e o diagnóstico citopatológico foi utilizado o teste exato de Fisher. O intervalo de confiança assumido foi de 95% e o software utilizado para a análise foi o Epi info v 6.02.

3.6 Aspectos Éticos

O projeto deste trabalho foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, de acordo com a Resolução n°. 196/96, 251/97 e 292/99, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, com parecer consubstanciado – Projeto n° 28/2008, aprovado em reunião do dia 14 de abril de 2008 (ANEXO 3).

4 RESULTADOS

A amostra desse estudo consistiu de 60 pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma de mama e que haviam realizado exame de punção aspirativa por agulha fina. Analisando-se a frequência dos diagnósticos citológicos obtidos através da PAAF, observa-se que a maioria apresentou diagnóstico citológico positivo para malignidade (53%) e apenas cinco casos (8,3%) tiveram diagnóstico de benignidade (Tabela 1).

Tabela 1 – Frequência dos diagnósticos citológicos obtidos através da PAAF nos casos de carcinoma de mama estudados

Diagnóstico	n	%
Benigno	5	8,3
Suspeito	15	25
Maligno	32	53,3
Indeterminado	2	3,3
Insatisfatório	6	10
Total	60	100

Quanto à distribuição dos resultados dos diagnósticos citológicos com relação à idade, observou-se que das 36 pacientes com 50 anos ou mais, a PAAF apresentou diagnóstico positivo para malignidade em 19 casos e benigno em três casos. Nas 24 pacientes que tinham menos de 50 anos de idade na época do diagnóstico de câncer de mama, a PAAF teve 13 casos de diagnóstico maligno e dois casos de diagnóstico benigno. A média da idade foi de 56,7 anos com desvio padrão de 14,6 anos (Tabela 2).

No que se refere ao tamanho do tumor, a maioria dos casos (53,3%), foi de tumores menores que dois centímetros. Os tumores entre dois e cinco centímetros representaram 35% da amostra e tiveram diagnóstico citológico positivo para malignidade em 76,2% dos casos. No grupo dos tumores maiores que cinco centímetros (11,7%), ocorreram 85,7% de diagnósticos citológicos de malignidade (Tabela 2).

A distribuição dos tipos histológicos mostrou predomínio do carcinoma ductal invasivo com 48 casos (80%), seguido pelo carcinoma tubular invasivo e lobular invasivo com 4 (6,7%) e 3 (5%) casos respectivamente. Entre os carcinomas ductais invasivos, o diagnóstico citológico obtido através da PAAF foi maligno em 54,2% dos casos, havendo 6,3% de resultados falso-negativos (Tabela 2).

Na distribuição dos resultados dos diagnósticos citológicos com relação ao grau histológico do tumor, encontrou-se um maior número de tumores classificados como grau II, com 23 casos (38,3%). Nestes, o diagnóstico citológico obtido através da PAAF foi maligno em 47,8% dos casos. Houve um número semelhante de tumores classificados como grau I e grau III, com 18 (30%) e 19 (31,7%) casos respectivamente. Os tumores grau III tiveram diagnóstico citológico positivo para malignidade em 73,7% dos casos e os grau I em 38,9% (Tabela 2).

Ao avaliarmos o desempenho do diagnóstico citológico obtido através da PAAF para identificar o diagnóstico dos carcinomas de mama pela histologia, verificamos que o diagnóstico citológico mostrou sensibilidade de 86,5 %.

Tabela 2 - Distribuição dos resultados dos diagnósticos citológicos obtidos através da PAAF e as variáveis estudadas

Variáveis	Diagnóstico citológico					Total
	Benigno n %	Suspeito n %	Maligno n %	Indeterminado n %	Insatisfatório n %	
Idade						
< 50 anos	2 (8,7)	4 (17,4)	13 (56,5)	1 (4,3)	3 (13)	24 (40)
≥ 50 anos	3 (8,1)	11 (29,7)	19 (51,4)	1 (2,7)	3 (8,1)	36 (60)
Tamanho do tumor						
< 2 cm	5 (15,6)	12 (37,5)	10 (31,3)	2 (6,3)	3 (9,4)	32 (53,3)
2 – 5 cm	0	3 (14,3)	16 (76,2)	0	2 (9,5)	21 (35)
≥ 5 cm	0	0	6 (85,7)	0	1 (14,3)	7 (11,7)
Tipo Histológico						
Ductal <i>in situ</i>	1 (50)	1 (50)	0	0	0	2 (3,4)
Ductal invasivo	3 (6,3)	12 (25)	26 (54,2)	2 (4,2)	5 (10,4)	48 (80)
Lobular invasivo	1 (33,3)	0	2 (66,7)	0	0	3 (5)
Tubular invasivo	0	1 (25)	2 (50)	0	1 (25)	4 (6,7)
Papilar invasivo	0	0	1 (100)	0	0	1 (1,7)
Apócrino invasivo	0	1 (100)	0	0	0	1 (1,1)
Adenóide cístico	0	0	1 (100)	0	0	1 (1,1)
Grau Histológico						
Grau I	1 (5,6)	6 (33,3)	7 (38,9)	2 (11,1)	2 (11,1)	18 (30)
Grau II	3 (13)	6 (33,3)	11 (47,8)	0	3 (13)	23 (38,3)
Grau III	1 (5,3)	3 (15,8)	14 (73,7)	0	1 (5,3)	19 (31,7)
Total	5 (8,3)	15 (25)	32 (53,3)	2 (3,3)	6 (10)	60 (100)

Quando o resultado da PAAF foi insatisfatório, as variáveis idade, tamanho do tumor e grau histológico, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, o que pode ter acontecido em virtude de apenas 6 casos terem ocorrido no presente estudo (Tabela 3).

Tabela 3 – Correlação entre os resultados dos diagnósticos citológicos de material insatisfatório obtido através da punção aspirativa por agulha fina e as variáveis estudadas

Variáveis	n insatisfatório / n total	% insatisfatório	p
Idade			
< 50 anos	3 / 23	13	0,67
≥ 50 anos	3 / 37	8,1	
Tamanho do tumor			
< 2 cm	3 / 32	9,4	1,00
≥ 2 cm	3 / 28	10,7	
Grau Histológico			
Grau I + Grau II	5 / 41	12,2	0,37
Grau III	1 / 19	5,9	
Total	6 / 60	10	

Quanto à correlação dos resultados dos diagnósticos citológicos benignos e malignos com as variáveis estudadas (Tabela 4), observa-se que a razão de prevalência para tumores com dois centímetros ou maiores com relação aos menores que dois centímetros, foi de 1,43 (1,00 – 2,07). Portanto, os tumores com dois ou mais centímetros tiveram 43% mais chance de serem diagnosticados como malignos no exame citológico. Esta diferença entre o tamanho do tumor e o resultado do diagnóstico citológico obtido através da PAAF foi estatisticamente significativa ($P = 0,026$).

A correlação entre idade da paciente, tipo histológico e grau histológico com o resultado do diagnóstico citológico obtido através da PAAF, não apresentou diferenças estatisticamente significativas (Tabela 4).

Tabela 4 - Correlação dos resultados dos diagnósticos citológicos benignos e malignos com as variáveis estudadas

Variáveis	Diagnóstico citológico		Razão de Prevalência maligno/benigno	P	Total
	Benigno n	Maligno n			
Idade					
< 50 anos	2	13	$\geq 50 = 1,00$ (0,77 - 1,29)	0,68	15
≥ 50 anos	3	19			22
Tamanho do tumor					
< 2 cm	5	10	$\geq 2 \text{ cm} = 1,43$ (1,00 - 2,07)	0,026	15
≥ 2 cm	0	22			22
Tipo Histológico					
Ductal invasivo	3	29	Ductal invasivo = 1,20 (0,79 - 1,82)	0,29	32
Não ductal invasivo	2	6			8
Grau Histológico					
Grau I + Grau II	4	18	Grau III = 1,14 (0,90 - 1,45)	0,63	22
Grau III	1	14			15
Total	5	32			37

5 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que a maioria dos resultados do diagnóstico citológico obtido através da PAAF foi concordante com o diagnóstico histológico. Houve diagnóstico citológico positivo para malignidade em 35 casos (53%) e 5 casos (8,3%) de resultados falso-negativos. A sensibilidade do exame citológico foi de 86,5%.

Estes valores se aproximam dos encontrados em outro estudo, que analisou os resultados da punção de nódulos não palpáveis em dois grupos: guiados por ultra-sonografia e por estereotaxia. No primeiro grupo, de 125 lesões malignas, a PAAF diagnosticou 50,4% e teve 6,4% de resultados falso-negativos, com sensibilidade de 88,7%. No grupo guiado por estereotaxia, das 95 lesões malignas a PAAF teve resultado concordante em 51,6% e resultado benigno em 9,5%, com sensibilidade de 84,5³¹.

Outro trabalho analisou a PAAF guiada por ultra-sonografia em 617 lesões não palpáveis de mama. No entanto, apenas 24 casos eram de nódulos malignos com confirmação histológica. Os resultados da PAAF nesses casos de carcinoma foram: 14 casos (58,3%) com diagnóstico citológico positivo para malignidade, quatro casos (16,7%) com diagnóstico citológico negativo, sendo a sensibilidade de 77,7%³². Em comparação, o presente estudo apresentou sensibilidade maior, com um menor número de falso-negativos, mas o trabalho referenciado teve uma amostra muito pequena de casos malignos, o que pode ter influenciado os resultados³².

Em outro relato, foi analisado o desempenho do diagnóstico citológico obtido através da punção aspirativa por agulha fina no diagnóstico diferencial de nódulos mamários palpáveis em 102 mulheres. Destes, 69 eram malignos e a PAAF não diagnosticou apenas dois casos, apresentando sensibilidade de 97%. Nesse estudo, os resultados suspeitos e malignos foram agrupados numa mesma categoria para a análise da acurácia, sendo que os suspeitos representavam 34% dos casos malignos, o que pode ter colaborado para o valor superior de sensibilidade encontrado²¹.

No que diz respeito à sensibilidade do diagnóstico obtido através da punção aspirativa por agulha fina, os valores na literatura diferem bastante, variando de 70 a 99%³³⁻³⁹. A sensibilidade de 86,5% encontrada no presente estudo, está de acordo com esses valores. Uma questão importante é o modo como a sensibilidade é calculada. Alguns trabalhos incluem nos resultados positivos, além das punções com resultado de diagnóstico citológico de

malignidade, aqueles resultados considerados suspeitos, aumentando desse modo o valor da sensibilidade^{21,40-42}.

O presente estudo mostrou que o tamanho do tumor influenciou o resultado do diagnóstico citológico obtido através da punção aspirativa por agulha fina. Tumores com dois centímetros ou maiores, apresentaram maior chance de serem diagnosticados como positivos para malignidade e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,026$). Tal resultado é compatível com aquele mostrado no estudo de Barrows *et al.*⁴⁰, que avaliou 689 pacientes com carcinoma de mama que realizaram PAAF, encontrando uma forte correlação entre as pacientes que possuíam tumores maiores com os resultados positivos no diagnóstico obtido através da punção aspirativa por agulha fina. Essa correlação mostrou-se mais evidente nas lesões a partir de dois centímetros.

Lamb *et al.*⁴³, numa análise de 173 aspirados obtidos através de punção aspirativa por agulha fina de carcinomas de mama, num período de seis anos, também encontraram correlação entre o tamanho do tumor e o diagnóstico citológico positivo para malignidade, que diminuiu em lesões menores, em especial naquelas abaixo de três centímetros.

Em outro estudo de Lamb *et al.*⁴⁴, foi analisada a correlação entre a percentagem de diagnósticos citológicos positivos para malignidade e o tamanho do tumor. Nesse trabalho, foram avaliados casos de carcinomas invasivos dos tipos: lobular, tubular, mucinoso e medular. Todos os quatro tipos de carcinomas mostraram um aumento na percentagem de resultados de diagnósticos citológicos positivos para malignidade quando os tumores eram maiores. Entretanto, no grupo dos lobulares, houve pouco aumento de resultados de diagnósticos citológicos positivos para malignidade nos tumores maiores que dois centímetros.

Um estudo analisou 121 casos de carcinoma de mama, dividindo-os em tumores menores que dois e maiores ou iguais a dois centímetros, também encontrando influência do tamanho do tumor nos resultados de diagnósticos citológicos positivos para malignidade, com uma frequência maior de resultados positivos nos tumores com dois ou mais centímetros⁴⁵. Outros pesquisadores agruparam as lesões em: menores que um centímetro, entre um e dois centímetros, entre dois e cinco centímetros; e maiores que cinco centímetros. A maior taxa de resultados positivos para malignidade foi encontrada no grupo entre 2-5 cm. Em contrapartida, a segunda maior taxa de concordância foi no grupo de tumores menores que um centímetro⁴⁶. Por outro lado, o trabalho de Barra *et al.*⁴⁷, estudou a influência do tamanho do tumor nos resultados falso-negativos. Os tumores foram divididos da mesma maneira que o estudo anterior, entretanto, em nenhum dos grupos foi encontrada diferença estatisticamente

significativa. Vale ressaltar que nesta série, todas as punções foram guiadas por exame ultrasonográfico. Estes resultados foram também encontrados em outro estudo semelhante⁴⁸.

Assim sendo, e segundo o que foi exposto, um aspecto a se destacar é que a maioria dos estudos aponta para uma maior probabilidade de resultados de diagnósticos citológicos positivos para malignidade em tumores maiores^{40,44-46}. Essa questão pode ser explicada pelo fato do sucesso dos aspirados da PAAF serem dependentes do posicionamento correto da agulha, para uma adequada amostragem da lesão; o que seria mais difícil em lesões menores⁴⁰.

Quanto a idade, o maior número de casos foi nas pacientes acima de 50 anos (60%), dado condizente com a literatura, que mostra uma maior incidência do carcinoma de mama na perimenopausa e uma maior prevalência na pós-menopausa¹⁸⁻²¹. Não foi encontrada associação entre a idade da paciente e os resultados dos diagnósticos citológicos positivos para malignidade, obtidos através da punção aspirativa por agulha fina. Em outros estudos, esta associação também não foi observada^{45,49}. Por outro lado, no trabalho de Barrows *et al.*⁴⁰, observou-se uma diminuição nos resultados dos diagnósticos citológicos positivos para malignidade nas pacientes com idade entre 46 e 55 anos, sendo que o tamanho do tumor nesse grupo etário não era significativamente diferente dos outros grupos.

De acordo com os resultados do presente estudo, o carcinoma ductal invasivo foi o tipo histológico mais freqüente (80%). Outras publicações também mostraram essa ampla predominância desse tipo de tumor nos casos de carcinoma de mama^{18,26,29}. Segundo a OMS, o carcinoma ductal invasivo compreende o maior grupo de tumores invasivos da mama. É um grupo de tumores heterogêneos que não exibem características suficientes para serem classificados como algum dos tipos histológicos específicos, como o carcinoma lobular ou tubular, por exemplo. A sua freqüência elevada deve-se possivelmente a uma falta de critérios precisos para a inclusão no grupo dos subtipos especiais. E também, pelo fato de alguns patologistas não categorizarem tumores com uma combinação de carcinoma ductal invasivo associado a algum tipo histológico especial, como uma categoria mista, preferindo classificá-los como ductal invasivo²⁹.

Este estudo não encontrou relação do tipo histológico do carcinoma de mama com os resultados de diagnósticos citológicos positivos para malignidade. Este resultado vai de encontro à maioria dos estudos publicados^{18,41,43,50}.

Lamb *at al.*⁴⁴ analisaram aspirados de 1318 pacientes submetidas a PAAF, num período de 7 anos, de lesões com diagnóstico de carcinoma de mama confirmados histologicamente. Os tumores foram agrupados em: tumores com tipo histológico especial

representando 15% da amostra e tumores ductais invasivos, representando 85% da amostra. Entre os chamados de especiais, os mais comuns foram os do tipo lobular, tubular, mucinoso e medular invasivos. Os diagnósticos citológicos positivos para malignidade foram de 73,2% entre os ductais, 42,9% entre os tubulares invasivos e 34,4% entre os lobulares invasivos. O diagnóstico citológico foi benigno em 5,9% dos casos de carcinoma ductal, 18,4% e 11,5% respectivamente dos casos de carcinoma tubular e lobular invasivos. Então, a partir do encontro de número mais elevado de casos falso-negativos e de poucos casos de resultados com diagnóstico citológicos positivos para malignidade no grupo considerado especial, o estudo mostrou que o tipo histológico deve ser levado em consideração na análise da PAAF. Outro estudo encontrou uma taxa maior de resultados com diagnóstico citológico insatisfatório nas pacientes com carcinoma lobular invasivo, quando comparados aos com carcinoma ductal invasivo⁵⁰.

Num trabalho que revisou apenas os casos de diagnósticos citológicos de carcinomas de baixo grau, foram encontradas diferenças entre os tipos histológicos. A maioria dos casos de carcinoma ductal no diagnóstico histológico obteve diagnóstico citológico positivo para malignidade, ao passo que nos tumores lobular e tubular, esse número foi consideravelmente menor⁴¹.

Outros estudos mostraram que um número significativo de casos de diagnósticos citológicos falso-negativos são atribuídos à dificuldades na interpretação de certos tipos histológicos de carcinomas invasivos, como o lobular e tubular^{41,51}. A amostragem é um problema conhecido no diagnóstico dos carcinomas lobulares e ocorre devido as células neoplásicas apresentam-se comumente com um baixo grau e em pequeno número^{18,41}. Com relação aos carcinomas tubulares, em geral, as células apresentam-se com poucas atipias em contraste com a maioria dos carcinomas ductais, podendo ter resultado de diagnóstico citológico benigno⁴¹.

No que se refere ao grau histológico, não foi encontrada relação com o diagnóstico citológico no presente estudo, resultado este que também vai de encontro à maioria dos estudos^{41,46,51}. Layfield *et al.*⁵¹ relataram que a maioria dos casos de resultados de diagnósticos citológicos falso-negativos ocorrem por erros de amostragem ou material insuficiente na PAAF, mas uma parte destes diagnósticos pode ser atribuída a dificuldades de interpretação de material proveniente de carcinomas de baixo grau. Esta questão também foi abordada em outro trabalho, que encontrou nos tumores de baixo grau, uma maior frequência de resultados discordantes da PAAF⁴⁶. Por outro lado, um estudo encontrou uma alta sensibilidade da PAAF em diagnosticar carcinomas de baixo grau nuclear⁴¹.

Tem sido aceito que a acurácia do diagnóstico citológico nos tumores de baixo grau, é menor que nos tumores grau II ou III, resultando num maior número de casos falso-negativos nos tumores grau I. Este fato pode ser explicado por esses tumores apresentarem células com atipias discretas, dificultando por vezes o diagnóstico citológico de malignidade ⁴¹. Mesmo o presente estudo tendo avaliado os tumores grau I e II de forma agrupada, os carcinomas grau III não se mostraram mais propensos a resultados de diagnósticos citológicos positivos para malignidade, conforme mostrou a análise estatística.

Com relação a outro resultado deste estudo, foram encontrados ao todo, seis casos de material insatisfatório (10%). A frequência de material insatisfatório foi de três casos nos dois grupos etários, representando respectivamente 13% e 8,1%. Nos tumores com menos de dois centímetros, ocorreram três casos assim como no grupo dos tumores com dois ou mais centímetros, representando respectivamente 9,4% e 10,7%. No grupo dos tumores grau I e II a taxa de material insatisfatório foi de 12,2% ao passo que nos tumores de grau III foi de 5,9%. A literatura mostra taxas que podem variar de 3 a 41%, com a maioria dos estudos relatando taxas consideradas aceitáveis variando de 6 a 20%. Logo, no presente trabalho os valores de material com diagnóstico citológico insatisfatório ficaram dentro dos encontrados em outras publicações ^{18,52,53}. As variáveis estudadas, quais sejam: idade, tamanho do tumor e grau histológico não influenciaram o aparecimento de casos com o diagnóstico citológico de material insatisfatório .

Num estudo realizado com 351 aspirados, foram encontrados 67 casos de material com diagnóstico citológico insatisfatório (19%) e analisados os fatores associados. Em 48 das 287 pacientes com menos de 50 anos, o resultado do diagnóstico citológico foi insatisfatório (12%), comparado à 19 de 64 pacientes acima desta idade (30%), sendo que esta diferença foi estatisticamente significativa. No que se refere ao tamanho do tumor, este não influenciou a taxa de diagnósticos citológicos insatisfatórios. Este estudo avaliou a taxa de diagnósticos citológicos insatisfatório em PAAF de lesões benignas e malignas, sendo que do total, 78 eram carcinomas ⁵².

Outro estudo realizou uma análise do diagnóstico citológico insatisfatório de acordo com diferentes tamanhos de tumor, sendo que os carcinomas do tipo ductal e com menos de três centímetros foram associados a esse diagnóstico. Em compensação isto não ocorreu com os carcinomas tipo lobulares invasivos, em que o diagnóstico citológico insatisfatório foi independente do tamanho do tumor ⁵⁰. Resultado diferente foi encontrado em trabalho que analisou 157 pacientes submetidas a PAAF, onde não houve diagnósticos citológicos insatisfatórios no grupo de pacientes com carcinoma. Esse fato pode ter ocorrido devido a

todas as punções terem sido realizadas por patologistas que asseguraram a adequação do material no momento da coleta⁴².

A rigor, um esfregaço pode ser considerado insatisfatório por vários motivos, entre os quais estão a ausência ou diminuta quantidade de células, artefatos na fixação, coloração inadequada das lâminas, presença de grande número de hemácias, necrose, nível de experiência do examinador, entre outros⁵². Apesar da ocorrência de diagnóstico citológico insatisfatório na PAAF alimentar a discussão a respeito do método, esse fato pode ser uma dificuldade contornável, uma vez que há a possibilidade de se repetir a punção, bem como ser realizada a leitura preliminar do esfregaço pelo patologista a fim de verificar a adequação da amostra, quando esse profissional está presente no procedimento da PAAF^{18,52}.

Em resumo, o presente estudo mostrou que, na amostra estudada, o tamanho do tumor pode exercer influência sobre o resultado do diagnóstico citológico obtido através da PAAF. Esta informação se faz útil na medida que alerta para a possibilidade de dificuldade diagnóstica em nódulos pequenos. Além disso, a alta concordância dos diagnósticos citológicos com os histológicos, os poucos resultados de diagnósticos falso-negativos e de diagnósticos insatisfatórios deste estudo, foram também evidenciados na literatura^{18,34-39,52,53}. Por fim, e segundo recentes estudos, vale também ressaltar as outras aplicabilidades dos aspirados obtidos através da PAAF para o diagnóstico, como na pesquisa de receptores hormonais e na avaliação de marcadores moleculares importantes para a abordagem diagnóstica complementar das pacientes com carcinoma de mama^{27,28,54}. Isso mostra que o diagnóstico citológico obtido através da PAAF no Serviço de Anatomia Patológica do HU pode continuar a contribuir para o diagnóstico precoce do carcinoma de mama nessa Instituição.

6 CONCLUSÕES

Respostas aos Objetivos Específicos

1. As freqüências dos resultados dos diagnósticos citológicos obtidos através da PAAF foram: benigno em cinco casos (8,3%), suspeito em quinze casos (25%), positivo para malignidade em trinta e dois casos (53,3%), indeterminado em dois casos (3,3%) e em seis casos (10%) o material foi considerado insatisfatório.
2. A distribuição dos resultados do diagnóstico citológico obtido através da PAAF entre as variáveis foram:
 - Idade: a maior parte das pacientes (60%) tinha 50 anos ou mais.
 - Tamanho do tumor: os tumores menores que dois centímetros apresentaram menor percentagem de correlação com o diagnóstico citológico positivo para malignidade quando comparados aos tumores entre dois e cinco centímetros e aos maiores que cinco centímetros.
 - Tipo histológico do tumor: o carcinoma ductal invasivo foi o mais freqüente, ocorrendo em 80% dos casos, havendo 6,3% de resultados falso-negativos nesse tipo histológico de tumor. Os tumores tubular e lobular invasivos representaram 6,7% e 5% dos casos respectivamente. O carcinomas ductal *in situ* representou 3,4% dos casos. Os carcinomas papilar invasivo, apócrino invasivo e adenóide cístico foram encontrados em apenas um caso cada.
 - Grau histológico do tumor: encontrou-se um maior número de tumores classificados como grau II, com 23 casos (38,3%). Nestes, o diagnóstico citológico obtido através da PAAF foi positivo para malignidade em 47,8% dos casos. Houve um número semelhante de tumores classificados como grau I e grau III, com 18 (30%) e 19 (31,7%) casos respectivamente. Os tumores grau III tiveram diagnóstico citológico positivo para malignidade em 73,7% dos casos e os grau I em 38,9%.

3. As variáveis: idade da paciente, tamanho do tumor e grau histológico do tumor, não tiveram relação com o diagnóstico citológico de material insatisfatório obtido através da PAAF.

4. Dentre as variáveis estudadas a que se associou ao diagnóstico citológico de malignidade foi o tamanho do tumor, sendo que os tumores com dois ou mais centímetros tiveram 43% mais chance de serem diagnosticados como malignos no exame citológico. Esta diferença entre o tamanho do tumor e o resultado do diagnóstico citológico obtido através da PAAF foi estatisticamente significativa ($P = 0,026$). Observou-se que a razão de prevalência para tumores com dois centímetros ou maiores com relação aos menores que dois centímetros, foi de 1,43 (1,00 – 2,07). A correlação entre idade da paciente, tipo histológico e grau histológico com o resultado do diagnóstico citológico obtido através da PAAF, não apresentou diferenças estatisticamente significativas.

Considerações Finais

A opinião da maioria dos especialistas é a de que a avaliação tripla, isto é, a correlação do diagnóstico citológico e dos achados clínicos e de imagem, é a melhor forma para se conduzir a investigação das neoplasias mamárias. Quando esta abordagem é utilizada as chances de sucesso diagnóstico tornam-se muito maiores, sendo que, em situações em que essa avaliação tripla é concordante, o diagnóstico pode ser firmado e o tratamento estabelecido, dispensando inclusive uma biópsia complementar^{18,19,25-28}.

Sugestão para futuro estudo

É importante que se amplie a amostra estudada, de modo a incluir todas as punções realizadas no serviço, para que se possa realizar o cálculo de especificidade, valor preditivo positivo e negativo, de modo a conhecer ainda mais os diagnósticos citológicos obtidos por punção aspirativa por agulha fina nessa Instituição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
2. World Health Organization [homepage na Internet]. WHO Global InfoBase Online. Cancer Review. The impact of Cancer. [acesso em 2 de março de 2008]. Disponível em: <http://www.who.int/research/en>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil [homepage na Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2007. [acesso em 10 de abril de 2008]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/>.
4. Brasil, Ministério da Saúde. Indicadores de Saúde no Brasil: conceitos e aplicações. IDB-2006 [homepage na Internet]. Brasil: 2006. [acesso em 2 de março de 2008]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2006/matriz.htm#mort>.
5. D'Accâmpora AJ, organizador. Manual de Terapêutica em Ginecologia e Obstetrícia. 3ª ed. Blumenau: Nova Letra; 2006.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99.
7. National Cancer Institute. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ) [homepage na Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2008. [acesso em 2 de março de 2008]. Disponível em <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional>.
8. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998 Mar;62(3):676-89.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997 Oct 11;350(9084):1047-59.
10. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang M-TC, Cushing-Haugen KL, et al. Relationship Between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2003 June 25, 2003;289(24):3254-63.

11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
12. Marsden J, A'Hern R. Progestogens and breast cancer risk: the role of hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2003 Oct;29(4):185-7.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):187-95.
14. Vacek PM, Geller BM. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 May;13(5):715- 722.
15. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, Vacek PM, Titus-Ernstoff L, Carney PA, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Sep 6;98(17):1204-14.
16. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):227-36.
17. Byrne C, Schairer C, Brinton LA, Wolfe J, Parekh N, Salane M, et al. Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 2001 Feb;12(2):103-10.
18. Koss LG, et al. *Koss' Diagnostic Cytology And Its Histopathologic*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
19. National Breast Cancer Centre. *Breast fine needle aspiration cytology and core biopsy: a guide for practice*. National Breast Cancer Centre, Camperdown,NSW; 2004.
20. D'Eredita' G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer*. 2001 Mar; 37(5):591-6.
21. Almeida OJ, Alvarenga M, Cecatti, JG, Jorge JPN, Tambascia JK. Punção aspirativa por agulha fina: desempenho no diagnóstico diferencial de nódulos mamários palpáveis. *Rev. Bras Ginecol Obstet*. 1998 Set; 20(8):463-7.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Normas e Recomendações do Ministério da Saúde, Controle do câncer de mama - Documento de Consenso, *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004: 50(2): 77-90.
23. Kemp C, Petti DA, Quadros LGO, Sabbaga J, Gebrim LH, Assunção MC, et al. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. *Câncer de Mama, Prevenção Primária*; 2002.

24. Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH, et al. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama; 2001.
25. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. National Cancer Institute Fine-Needle Aspiration of Breast Workshop Subcommittees. *Diagn Cytopathol.* 1997 Apr;16(4):295-311.
26. Demay RM. *The Art & Science of Cytopathology.* 1st ed. Chigago: Amer Society of Clinical; 1996.
27. Alvarenga M. *Punção Aspirativa Com Agulha Fina, Biópsia de Agulha Grossa ("Core Biopsy") e Biópsias Cirúrgicas da Mama: Visão Crítica do Patologista. Atualização em Mastologia, Módulo IV, Propedêutica II.* São Paulo: LeMar; 1998.
28. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A, Hagmar B, Herbert A, Kapila K, et al. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. *Cytopathology.* 2008 Oct;19(5):271-8.
29. Tavassoli FA, Devilee P, editores. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Lyon: IARC; 2003.
30. 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.
31. Pogacnik A, Strojjan Flezar M, Renner M. Ultrasonographically and stereotactically guided fine-needle aspiration cytology of non-palpable breast lesions: cyto-histological correlation. *Cytopathology.* 2008 Oct;19(5):303-10.
32. Kemp C, Elias S, Borrelli K, Garcia y Narvaiza D, Kemp CGM., Schor AP. *Punção Aspirativa por Agulha Fina Orientada por Ultra-Sonografia em Lesões Não-palpáveis.* *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001; 23(5): 321-7.
33. Mizuno S, Isaji S, Ogawa T, Tabata M, Yamagiwa K, Yokoi H, *et al.* Approach to fine-needle aspiration cytology-negative cases of breast cancer. *Asian J Surg.* 2005 Jan;28(1):13-7.
34. Chaiwun B, Settakorn J, Ya-In C, Wisedmongkol W, Rangdaeng S, Thorner P. Effectiveness of fine-needle aspiration cytology of breast: analysis of 2,375 cases from northern Thailand. *Diagn Cytopathol.* 2002 Mar;26(3):201-5.
35. Akcil M, Karaagaoglu E, Demirhan B. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology of palpable breast masses: an SROC curve with fixed and random effects linear meta-regression models. *Diagn Cytopathol.* 2008 May;36(5):303-10.

36. Medina-Franco H, Abarca-Perez L, Cortes-Gonzalez R, Soto-Germes S, Ulloa JA, Uribe N. [Fine needle aspiration biopsy of breast lesions: institutional experience]. *Rev Invest Clin.* 2005 May-Jun;57(3):394-8.
37. Saravanja S, Kubik-Huch RA, Komminoth P, Jostingmeier S, Hohl M, Otto RC. [Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the breast]. *Praxis (Bern 1994).* 2005 Apr 27;94(17):673-9.
38. Park IA, Ham EK. Fine needle aspiration cytology of palpable breast lesions. Histologic subtype in false negative cases. *Acta Cytol.* 1997 Jul-Aug;41(4):1131-8.
39. Ariga R, Bloom K, Reddy VB, Kluskens L, Francescatti D, Dowlat K, et al. Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. *Am J Surg.* 2002 Nov;184(5):410-3.
40. Barrows GH, Anderson TJ, Lamb JL, Dixon JM. Fine-needle aspiration of breast cancer. Relationship of clinical factors to cytology results in 689 primary malignancies. *Cancer.* 1986 Oct 1;58(7):1493-8.
41. Karimzadeh M, Sauer T. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology in histological grade 1 breast carcinomas: are we good enough? *Cytopathology.* 2008 Oct;19(5):279-86.
42. Mohammed AZ, Edino ST, Ochicha O, Alhassan SU. Value of fine needle aspiration biopsy in preoperative diagnosis of palpable breast lumps in resource-poor countries: a Nigerian experience. *Ann Afr Med.* 2005; 4(1):19-22.
43. Lamb J, Anderson TJ, Dixon MJ, Levack PA. Role of fine needle aspiration cytology in breast cancer screening. *J Clin Pathol.* 1987 Jul;40(7):705-9.
44. Lamb J, Anderson TJ. Influence of cancer histology on the success of fine needle aspiration of the breast. *J Clin Pathol.* 1989 Jul;42(7):733-5.
45. Kim DD, Kim JH, Choi KW. The Clinicopathologic Factors Affecting the False Negativity of Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) in Breast Cancer. *J Korean Surg Soc.* 2002 May;62(5):403-407.
46. Lee J, Kim A, Lee E, Bae J, Koo B. Histopathologic Factors affecting the Results of Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Breast Cancer. *J Korean Breast Cancer Soc.* 1999 Jun;2(1):77-85.
47. Barra Ade A, Gobbi H, de LRCA, Gouvea AP, de Lucena CE, Reis JH, et al. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy according to tumor size of suspicious breast lesions. *Diagn Cytopathol.* 2008 Jan;36(1):26-31.
48. Reis FJC, Andrade JM, Velludo MASL, Oliveira SA, Feitosa RB, Marana HRC, et al. Punção Biópsia Aspirativa (PBA) com Agulha Fina no Diagnóstico Diferencial de Patologias da Mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1998; 20(4): 209-213.

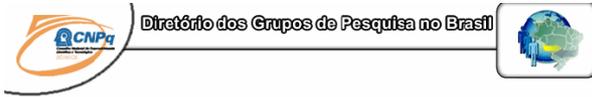
49. Boerner S, Sneige N. Specimen adequacy and false-negative diagnosis rate in fine-needle aspirates of palpable breast masses. *Cancer*. 1998 Dec 25;84(6):344-8.
50. Patel JJ, Gartell PC, Guyer PB, Herbert A, Taylor I. Use of ultrasound localization to improve results of fine needle aspiration cytology of breast masses. *J R Soc Med*. 1988 Jan;81(1):10-2.
51. Layfield LJ, Dodd LG. Cytologically low grade malignancies: an important interpretative pitfall responsible for false negative diagnoses in fine-needle aspiration of the breast. *Diagn Cytopathol*. 1996 Sep;15(3):250-9.
52. Junior RF, Paulinelli RR, Moreira MAR. Fatores associados ao material insuficiente em punção aspirativa por agulha fina nos nódulos sólidos da mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001; 23(10): 635-9.
53. Layfield LJ, Mooney EE, Glasgow B, Hirschowitz S, Coogan A. What constitutes an adequate smear in fine-needle aspiration cytology of the breast? *Cancer*. 1997 Feb 25;81(1):16-21.
54. McManus DT, Anderson NH. Fine needle aspiration cytology of the breast. *Curr Diagn Pathol*. 2001 dec; 4(4):262-271.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

ANEXOS

ANEXO 1



Grupo de Pesquisa
Cagima



Identificação	Recursos Humanos	Linhas de Pesquisa	Indicadores do Grupo
Identificação			
Dados básicos			
Nome do grupo: Cagima			
Status do grupo: certificado pela instituição			
Ano de formação: 2000			
Data da última atualização: 16/04/2008 11:27			
Líder(es) do grupo: Luiz Carlos Zeferino - luiz.zeferino@pq.cnpq.br Sophie Françoise Maucicette Derchain - sophie.derchain@pq.cnpq.br			
Área predominante: Ciências da Saúde; Medicina			
Instituição: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP			
Órgão: Faculdade de Ciências Médicas Caism		Unidade: Departamento de Tocoginecologia	
Endereço			
Logradouro: AV. ALEXANDER FLEMING, 101		CEP: 13083881	
Bairro: CIDAD. UNIV. ZEFERINO VAZ		UF: SP	
Cidade: Campinas		Fone: 35218302	
Telefone: 35219516		Home page: http://www.caism.unicamp.br	
E-mail: zeferino@caism.unicamp.br			
Repercussões dos trabalhos do grupo			
Aumentar o conhecimento sobre a carcinogênese e a fisiopatologia, que inclui os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na defesa, progressão e patogênicidade das neoplasias ginecológicas e mamárias, em busca de avanços na orientação e aprimoramento das ações preventivas, de rastreamento, diagnósticas e terapêuticas; contribuir para o conhecimento do processo de invasão tumoral, em especial a transformação da neoplasia intra-epitelial em carcinoma invasivo; aprimorar o conhecimento sobre a epidemiologia e história natural da neoplasia do colo uterino em busca de novos parâmetros para a definição de estratégias e normas, visando a aumentar o desempenho do rastreamento desta doença; identificar marcadores de prognóstico e testar novas técnicas terapêuticas que auxiliem no planejamento terapêutico e no seguimento dos pacientes tratados.			
Recursos humanos			
Pesquisadores		Total: 15	
Cecilia Maria Rozell-Martins		Luís Otávio Zanatta Sarian	
Fernando Guimarães		Luiz Carlos Zeferino	
Glauce Aparecida Pinto		Maria Salete Costa Gurgel	
Joana Feres Bragança Bastos		Rita Goretti Amaral	
Jose Vassallo		Rozary Mucha Dufloth	
Juliana Karina Ruiz Heinrich		Sílvia Helena Rabelo dos Santos	
Julio Cesar Teixeira		Sophie Françoise Maucicette Derchain	
Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade			
Estudantes		Total: 15	
Adriana Cássia Paiva Santos		Paulo Cesar Martins Alves	
Aline Schmitt Polidoro		Raphael Augusto Pioli de Freitas	
Anne Melina Ambrósio Avelar		Renata Clementino Gentijo	
Claudia Cristina Camisão		Rosana Franco	
Eliana Borin Lopes Montemor		Sabas Carlos Vieira	
Jung Hyun Yoon		Tatiane Fernandes	
Karen Vicência Pingarilho Lombardelli		Vera Lúcia Rezende	
Marcela Ponzio Pinto Silva			
Técnicos		Total: 10	
Cristiano Aparecido Chagas - Ensino Médio (2o grau) - Técnico de Laboratório			
Deise Regina Giuliette Voltani - Graduação - Técnico de Laboratório			
Douglas Munhoz Montis - Graduação - Médico			
Elisabete Aparecida Campos - Graduação - Biólogo			
Érika Simone Lopes - Graduação - Bioquímico			
Gislaine Aparecida F. Carasan - Graduação - Estatístico			
Julia Kawamura Tambascia - Graduação - Médico			
Lucia Maria F. de Carvalho - Graduação - Biólogo			
Maria Cristina do Amaral Westin - Graduação - Médico			
Sirlei Siani Moraes - Graduação - Estatístico			
Linhas de pesquisa			
<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação dos Procedimentos Diagnósticos e Terapêuticos do Câncer Ginecológico e Mamário • Epidemiologia e Prevenção do Câncer Ginecológico e Mamário • Imunoterapia do câncer utilizando células NK • Interações tumor hospedeiro • Mecanismos Celulares e Moleculares Envolvidos na Patogênese e na Progressão do Câncer Ginecológico e Mamário. 			Total: 5
Relações com o setor produtivo			
			Total: 0

ANEXO 2

ANEXO 3



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
PARECER CONSUBSTANCIADO - PROJETO Nº 027/08**

I – Identificação:

- Título do Projeto: **INVESTIGAÇÃO DE ALGUNS FATORES QUE PODERIAM INFLUENCIAR NA DIFERENCIAÇÃO ENTRE PROCESSOS PATOLÓGICOS MALIGNOS PELA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA(PAAF) EM NÓDULOS DE MAMA PALPÁVEIS**
- Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Rozany Mucha Dufloth
- Pesquisador Principal: André Muller Teive
- Data Coleta dados: Início: Após aprovação do Comitê de Ética Término previsto: 31/07/2008
- Local onde a pesquisa será conduzida: Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário/UFSC

II - Objetivos:

Objetivo geral: Investigar de forma retrospectiva, alguns fatores que poderiam influenciar na diferenciação de processos patológicos malignos pela punção aspirativa por agulha fina (PAAF) em nódulos mamários palpáveis, no Hospital Universitário, no período de 2000 a 2007.

III – Comentário.

Trata-se de projeto devidamente documentado. O tema é relevante. O projeto se justifica, segundo os autores, porque, embora a PAAF é uma técnica bastante utilizada e que pode apresentar excelentes resultados, como já descrito na literatura. Contudo, destaca-se que não há informações suficientes a seu respeito no diagnóstico do câncer de mama, no Hospital Universitário. “Espera-se um melhor conhecimento a respeito de sua utilização no HU, bem como de alguns fatores que podem influenciar seus resultados, tragam informações que ajudem na diferenciação entre os processos patológicos de mama e conseqüentemente ajudem no diagnóstico precoce de uma neoplasia mamária.” Ora, embora se diga que os sujeitos não se submeterão a qualquer risco, vislumbra-se que a pesquisa consistirá na coleta de dados de resultados de laudos anátomo-patológicos e de punção aspirativa por agulha fina. Pelo que consta do termo de consentimento livre e esclarecido somente haverá a análise dos dados de exames que já foram efetuados.

IV – Parecer CEP:

- Aprovado**
- Pendente
- Não Aprovado
- Retirado
- Aprovado e encaminhado ao CONEP

PARECER:

Tendo em vista o exposto, somos de parecer favorável à aprovação do referido projeto.

***Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado, em reunião deste Comitê na data de 31 de março de 2008.**



Washington Portela de Souza
Coordenador do CEP

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS.