



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Paula Clarke

**Eficácia da excisão percutânea assistida a vácuo,
associada ao “*shaving*” das margens, na previsão
da ressecção completa do câncer de mama.**

***“Efficacy of vacuum-assisted percutaneous excision,
associated with margin shaving in predicting complete
resection of breast cancer.”***

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Carvalho Pessoa
Coorientador: Prof. Dr. Henrique Lima Couto

**Botucatu
2024**

Paula Clarke

Eficácia da excisão percutânea assistida a vácuo, associada ao “*shaving*” das margens, na previsão da ressecção completa do câncer de mama.

“Efficacy of vacuum-assisted percutaneous excision, associated with margin shaving in predicting complete resection of breast cancer.”

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre(a)
em (Nome do Programa).

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Carvalho Pessoa
Coorientador: Prof. Dr. Henrique Lima Couto

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Clarke, Paula.

Eficácia da excisão percutânea assistida a vácuo, associada ao "*shaving*" das margens, na previsão da ressecção completa do câncer de mama / Paula Clarke. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de
Medicina, Botucatu

Orientador: Eduardo Carvalho Pessoa

Coorientador: Henrique Lima Couto

Capes: 40101150

1. Biópsia Guiada por Imagem. 2. Mamas. 3. Mamas - Câncer. 4.
Procedimentos Cirúrgicos Minimamente Invasivos.

Palavras-chave: Biópsia guiada por imagem; Exérese assistida a vácuo; Mama; Neoplasias da mama; Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE PAULA CLARKE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 26 dias do mês de abril do ano de 2024, às 09:00 horas, no(a) Sala 1 de Reuniões do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de PAULA CLARKE, intitulada **Eficácia da excisão percutânea assistida a vácuo, associada ao "shaving" das margens, na previsão da ressecção completa do câncer de mama**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. EDUARDO CARVALHO PESSOA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. DANIEL DE ARAUJO BRITO BUTTROS (Participação Presencial) do(a) Centro Universitário Claretiano - Rio Claro/SP, Profa. Dra. BERTHA ANDRADE COELHO (Participação Presencial) do(a) Centro Universitário FIPMoc. Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. EDUARDO CARVALHO PESSOA



Dedicatória

Aos meus pais Cibely e George, minha irmã Natalie, e ao Henrique, pelo apoio e constante incentivo nesta trajetória, compreendendo minha ausência e ajudando a tornar possível a realização deste Mestrado.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por ter tornado isso tudo possível. Por ter despertado em mim a vontade e me oferecido o caminho para concluir esta etapa. As dificuldades foram muitas, mas nada nos é dado sem os meios para que possamos vencer.

Aos meus pais Cibely e George, por serem exemplo e base para a pessoa que me tornei e sempre acreditarem no meu potencial. Por compreenderem minha ausência devido às horas de trabalho e estudo, fazendo de tudo para me ajudar em casa e com o Scott e a Ruby. À Natalie por sempre me trazer palavras de incentivo e cumplicidade.

Ao Henrique, meu companheiro de aventuras, pela companhia agradável, mesmo que apenas ao final de longas jornadas de estudo, pela ajuda nos mais diferentes assuntos.

Ao meu orientador, Professor Eduardo Carvalho Pessoa pela leveza dos encontros, pelo otimismo, pelos ensinamentos, fazendo com que pareça tão simples ensinar, aprender e escrever; e ao coorientador Dr Henrique Lima Couto, amigo e inspiração profissional. Ambos, pessoas fantásticas de mentes brilhantes!

Ao Professor Hélio Rubens de Carvalho Nunes por sua contribuição no processo de análise estatística.

À Bertha Andrade Coelho, que, ajudou a dar o pontapé inicial desta pesquisa.

Aos professores da Unesp pelos ensinamentos que possibilitaram a execução deste trabalho.

Às pacientes da Redimama, que confiam no nosso trabalho e são fonte de aprendizado e crescimento profissional.

Sumário

	Página
Lista de Abreviaturas	6
Resumo	8
Abstract	10
1. Introdução	12
2. Objetivos	33
3. Métodos	34
4. Resultados	38
5. Conclusão	54
6. Referências Bibliográficas	55
7. Anexos	73

Lista de abreviaturas

ACS – *American College of Radiology*

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

AP – anatomopatológico

ARF – ablação por radiofrequência

BI-RADS® – *Breast Imaging Reporting and Data System*

BLES – *Breast Lesion Excision System*

BLS – Biópsia do linfonodo sentinela

CA – crioablação

CAP – complexo aréolo-papilar

CBR – Colégio Brasileiro de Radiologia

CDI – Carcinoma ductal invasor

CDIS – Carcinoma ductal *in situ*

CLI – Carcinoma lobular invasor

EVAB – Biópsia assistida a vácuo estendida

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

FISH – hibridização *in situ* por fluorescência

GLOBOCAN - *Global Cancer Statistics*

HER 2 – Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano

HT – Hormonioterapia

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IHQ – Imuno-histoquímica

ISH – hibridização *in situ*

INCA – Instituto Nacional do Câncer

MMG – Mamografia

NCCN – *Nacional Comprehensive Cancer Network*

OMS – Organização Mundial da Saúde

QT – Quimioterapia

RE – Receptor de estrógeno

RM – Ressonância magnética

RP – Receptor de progesterona

RpC – resposta patológica completa

RxT – Radioterapia

SBM – Sociedade Brasileira de Mastologia

SEER – *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

US – Ultrassonografia

VAB – Biópsia assistida a vácuo

VAE – Excisão assistida a vácuo

VAE-SH – Excisão assistida a vácuo associada ao “*shaving*” das margens

VAR – Ressecção a vácuo

Resumo

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi determinar se a excisão assistida a vácuo, associada a amostragem das margens ou “*shaving*” (VAE-SH), é eficaz para ressecar por completo pequenos tumores malignos da mama, demonstrado através da ausência de tumor residual na peça cirúrgica.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional, de coorte retrospectiva em mulheres com idade ≥ 18 anos, submetidas VAE-SH em um centro especializado, no período de junho de 2021 a dezembro de 2023, com diagnóstico de carcinoma invasor ou ductal *in situ* e tratamento cirúrgico subsequente. Os dados foram coletados dos prontuários das pacientes, dos resultados anatomopatológicos das biópsias nos laboratórios de referência da clínica e das peças cirúrgicas através dos médicos assistentes. O desfecho primário foi ausência de doença residual na peça cirúrgica.

Resultados: Foram analisados 120 casos em 116 pacientes. A ressecção completa do tumor com VAE-SH foi possível em 46 casos e a acurácia do método foi de 69,7%. Fatores associados com a ressecção completa foram o tamanho tumoral, o tamanho tumoral nos fragmentos de “*shaving*”, o peso da amostra de “*shaving*” e o número de dias entre VAE-SH e a cirurgia. Fatores associados ao “*shaving*” falso negativo foram lesões não nodulares, calcificações, o método de orientação por MMG, a presença de CDIS associado ao tumor invasor e a medida patológica residual do componente *in situ*.

Conclusão: A VAE associada ao “*shaving*” das margens mostra ser um método eficaz para ressecar pequenos tumores invasivos da mama. A seleção de pacientes

com características favoráveis pode aumentar a eficácia do método e deve ser explorada em estudos prospectivos.

Palavras chave: neoplasias da mama; biópsia guiada por imagem; procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos; exérese assistida a vácuo; mama

Abstract

Objective: *The aim of this study was to determine whether vacuum-assisted excision, associated with margin sampling or “shaving” (VAE-SH), is effective in completely resecting small breast cancers, demonstrated by the absence of residual tumor in the surgical piece.*

Methods: *This is an observational, retrospective cohort study of women aged ≥ 18 years, who underwent VAE-SH in a specialized center, from June 2021 to December 2023, with a diagnosis of invasive or ductal carcinoma in situ and subsequent surgery. Data were collected from patients' medical records, anatomopathological results of biopsies from the clinic's reference laboratories, and surgical specimens from the attending physicians. The primary outcome was absence of residual disease in the surgical specimen.*

Results: *120 cases in 116 patients were analyzed. Complete tumor resection with VAE-SH was possible in 46 cases and the accuracy of the method was 69.7%. Factors associated with complete resection were tumor size, tumor size in the shaving fragments, weight of the shaving sample and the number of days between VAE-SH and surgery. Factors associated with false-negative on the shaving sample were non-mass lesions, calcifications, MMG guidance method, presence of DCIS associated with the invasive tumor, and the residual pathological measurement of the in situ component.*

Conclusion: *Vacuum-assisted excision, associated with margin sampling, is an effective method to obtain complete resection of small invasive breast tumors. The*

selection of patients with favorable characteristics can increase the efficacy of the method and should be explored in prospective studies.

Keywords: *breast neoplasms; image guided biopsies; minimally invasive surgical procedures; vacuum-assisted excision; breast.*

1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo (SMITH,2019). De acordo com as estatísticas mais recentes do *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN), divulgadas em 2020, estima-se que tenham ocorrido 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama, representando 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados em mulheres. Essa doença foi a quinta causa de mortalidade por câncer entre as mulheres, sendo responsável por uma em cada seis mortes relacionadas ao câncer, resultando em 685.000 óbitos. O câncer de mama ocupa o primeiro lugar em termos de incidência nas mulheres em 159 países e é a principal causa de mortalidade por câncer entre elas em 110 países (SMITH,2019, SUNG,2021). Projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que até 2040 haverá quase três milhões de novos casos de câncer de mama, com uma estimativa de um milhão de óbitos (SMITH,2019).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou 73.610 novos casos de câncer de mama para cada ano do triênio de 2023-2025. Com exceção dos tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o tipo mais comum em todas as regiões brasileiras, representando 30,1% dos casos de câncer entre as mulheres (BRASIL,2022). É também a principal causa de morte por câncer entre as brasileiras, com o registro de 11,71 óbitos a cada 100.000 mulheres, em 2021 (INCA,2024).

A idade é um dos principais fatores de risco para o câncer de mama. A incidência da doença aumenta rapidamente próximo aos 50 anos e, posteriormente, o crescimento ocorre de forma mais lenta. (BRASIL,2022). Diversos outros fatores estão relacionados ao aumento do risco, alguns reprodutivos como menarca precoce,

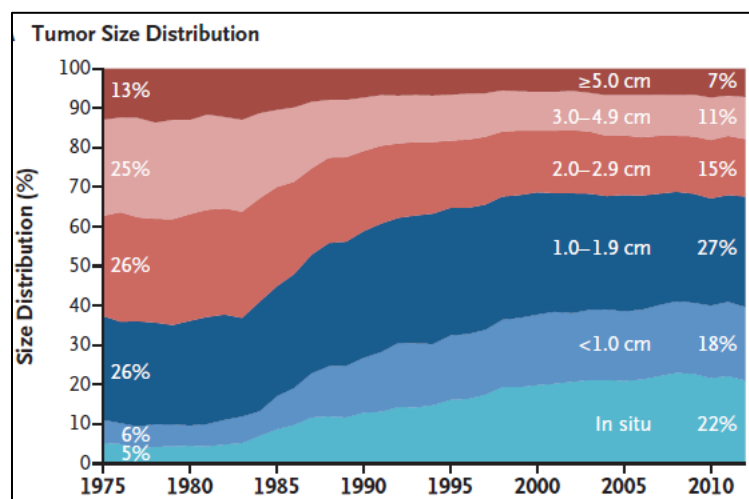
menopausa tardia, idade da primeira gestação, número de filhos e amamentação; bem como outros que envolvem estilo de vida, como ingestão de álcool, obesidade, sedentarismo, uso de hormônios exógenos; fatores genéticos como parentes com histórico de câncer de mama ou mutações que predisõem a alto risco para desenvolver a doença; entre outros fatores (HARBECK,2019). O aumento recente na incidência dos casos de câncer de mama, pode ser justificado pela mudança no estilo de vida da população mundial, com maior exposição a estes fatores de risco, bem como em consequência do surgimento e ampliação do rastreamento.

Diagnóstico por imagem

A mamografia (MMG) é o exame padrão-ouro para detecção precoce do câncer de mama e redução da mortalidade pela doença. Estudos apontam redução em torno de 30-40% no risco de morte pela doença, em populações submetidas ao rastreamento mamográfico (GOLD,1990, TABAR,1989, TABAR,2011, LAUBY-SECRETAN,2015). No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o rastreamento bianual em mulheres com idade entre 50-69 anos (MIGOWSKI,2018). Contudo, dados nacionais do estudo AMAZONA-III revelam que 40% dos casos de câncer de mama no Brasil ocorrem em mulheres com menos de 50 anos, sendo 25% entre 40-49 anos (FRANZOI,2019). Portanto, o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) possuem uma recomendação de rastreamento mais ampla: MMG anual para a população de risco habitual, abrangendo mulheres entre 40 e 74 anos e, após esta idade, de acordo com a expectativa de vida (URBAN,2023).

A vantagem da MMG é poder detectar lesões pré-malignas ou malignas, ainda, pequenas, não detectáveis ao exame clínico. De acordo com um estudo retrospectivo americano usando dados de 1975 a 2012, avaliando a distribuição do tamanho tumoral entre mulheres acima dos 40 anos de idade, houve um aumento dos tumores iniciais de 36% para 68% do total de diagnósticos, sendo esse aumento mais perceptível a partir do final da década de 80 (representado na Figura 1), período coincidente com a difusão do rastreamento (WELCH,2016).

Figura 1. Distribuição do câncer de mama por tamanho tumoral e incidência específica por tamanho tumoral, em mulheres com 40 anos ou mais nos Estados Unidos, 1975-2012.



Observa-se a mudança na distribuição do tamanho tumoral (T) ao longo do tempo. As porcentagens à esquerda representam a distribuição do T no período de 1975 a 1979 e à direita, representam o período de 2008 a 2012. Fonte: Adaptado de (WELCH,2016).

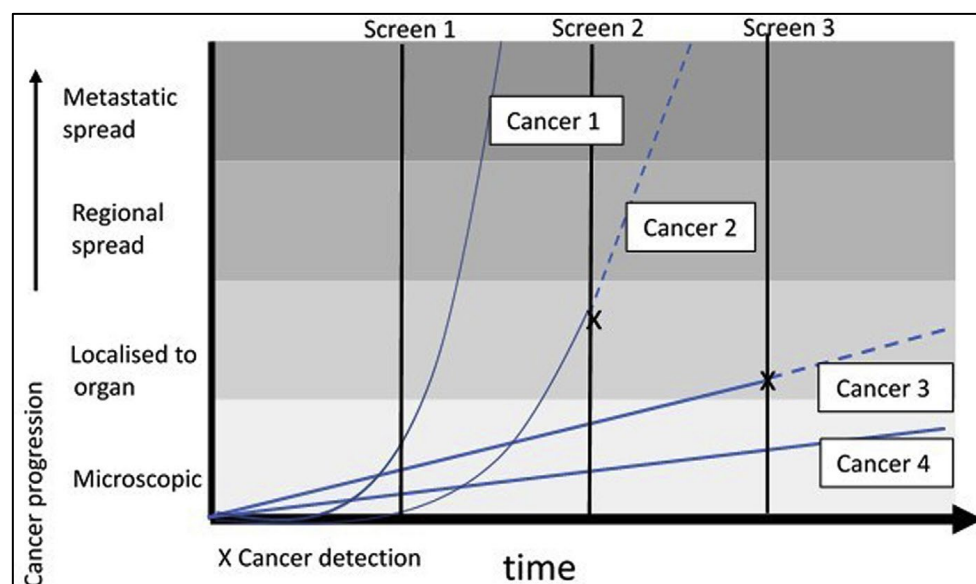
Apesar de seu inegável benefício, cabe discutir alguns contrapontos relacionados ao rastreamento: 1) a sensibilidade da mamografia para detecção do câncer de mama em pacientes assintomáticas é de cerca de 80%, variando de acordo

com o estudo e da técnica de aquisição da imagem, e podendo atingir níveis menores de até 38% em mamas densas (ALABOUSHI,2021, LEE,2019, BERG,2010); 2) ocorrência de falso positivos – um exame com resultado anormal em uma mulher que não tem câncer – que acarreta consequências psicológicas negativas e até procedimentos em lesões que posteriormente se provam benignas (BERG,2010); 3) por ser um método morfológico, a mamografia é incapaz de diferenciar lesões agressivas das indolentes e consequentemente, muitos dos tumores detectados mamograficamente apresentam características biológicas favoráveis, com uma sobrevida câncer-específica em 10 anos próxima de 100% (WAKS,2019); 4) “*overdiagnosis*” (ou “sobrediagnóstico”) que consiste na comprovação histopatológica de um tumor maligno, mamograficamente detectado, mas que jamais teria provocado sintomas ou teria se tornado clinicamente evidente e não causaria sua morte (BRODERSEN,2018, SRIVASTAVA,2019).

O “*overdiagnosis*” é um tema complexo, muito discutido na atualidade com diversas teorias para explicar sua ocorrência. Uma delas é que sabidamente os tumores malignos têm taxas de crescimento variáveis e o rastreamento detecta preferencialmente aqueles de progressão lenta, e devido à sua característica indolente, alguns destes tumores detectados apenas através da imagem, permaneceriam assintomáticos por toda a vida (PULITI,2012, WALLIS,2018, CONCIN,2017, MACTIER,2024). A taxa de “*overdiagnosis*” é difícil de ser calculada, pois depende de diversos fatores, como o método utilizado para cálculo, a amostra estudada, a incidência e mortalidade da doença em determinada população, eficácia dos tratamentos disponíveis, entre outros. Diferentes estudos estimam uma taxa com ampla variação entre 1% e 52% (DUFFY,2005, JORGENSEN,2009).

A Figura 2 representa a progressão versus a detecção do câncer ao longo do tempo, possibilitando a compreensão do “*overdiagnosis*”. Os tumores de crescimento muito rápido (Câncer 1) dão origem aos diagnósticos de intervalo, que significa doença diagnosticada entre duas etapas de rastreamento. Nestes casos, a mamografia como forma de triagem não traz benefício. Por outro lado, tumores indolentes (Câncer 3) jamais se tornariam clinicamente evidentes e só são diagnosticados devido às alterações identificadas na mamografia de rastreamento. Estes casos seriam um sobrediagnóstico, que leva também a sobretratamento. Já os tumores de crescimento lento, porém progressivo, são identificados pela mamografia ainda como doença local, não palpável, permitindo adequado tratamento ainda como doença inicial. Nesta situação existe marcado benefício do rastreamento que possibilitou um diagnóstico precoce.

Figura 2. Progressão versus detecção do câncer de mama ao longo do tempo.



Os cânceres não crescem todos na mesma proporção. Câncer 1: crescimento rápido; improvável de ser detectada pelo rastreamento. Câncer 2: crescimento lento, mas progressivo; se beneficia do rastreamento. Câncer 3: crescimento muito lento, provavelmente sobrediagnosticado e sobretratado. Câncer 4: não progressivo. Fonte: (WALLIS,2018).

Atualmente não conseguimos distinguir quem irá desenvolver o tumor indolente ou agressivo, e desta forma o rastreamento é amplo. E apesar dos avanços na compreensão da biologia do câncer, quando a doença vem a ser detectada, não é possível prever se ele irá se tornar sintomático e metastatizar. Portanto, a recomendação é de tratar sempre.

Outros métodos de imagem também são utilizados na avaliação mamária, seja de forma complementar à mamografia ou de forma diagnóstica, quando há a presença de alterações clínicas. Os principais são a ultrassonografia (US), a tomossíntese (TS) e a ressonância magnética (RM).

As lesões identificadas nos diferentes métodos de imagem são descritas pelo léxico do BI-RADS® (*Breast Image Reporting and Data System*), desenvolvido pelo *American College of Radiology* (ACS). Visando a padronização de laudos, o léxico permite a descrição dos achados de acordo com terminologia específica e para os quais se atribui uma categoria de zero a seis. Esta categoria corresponde à probabilidade de malignidade daquele achado e é acompanhada de recomendações de conduta (Tabela 1). Assim, se atinge comunicação clara entre especialistas, facilitando e agilizando o diagnóstico e tratamento das diversas patologias da mama (D'ORSI,2013).

Tabela 1. Categorias de BI-RADS®, interpretação e recomendação de conduta.

Categoria	Interpretação	Risco de câncer	Recomendação
0	Avaliação incompleta	-	Reconvocação para exames adicionais ou comparação com exames anteriores
1	Exame normal	0%	Conforme faixa etária e risco
2	Achados benignos	0%	Conforme faixa etária e risco
3	Achados provavelmente benignos	0 – 2%	Seguimento curto prazo - 6 meses
4	Achados suspeitos	>2-95%	Biópsia
5	Achados altamente suspeitos	>95%	Biópsia
6	Diagnóstico comprovado de câncer	100%	Excisão cirúrgica quando clinicamente apropriado

Fonte: (D'ORSI,2013).

Lesões benignas e malignas podem compartilhar características semelhantes e por isso confirmar um diagnóstico baseado apenas na imagem não é possível. Portanto, é necessário realizar biópsia de lesões categoria 4 e 5 e eventualmente categoria 3. É importante verificar adequada representatividade da lesão no espécime de biópsia e o resultado anatomopatológico deve ser concordante com os achados de imagem, principalmente para descartar malignidade em uma imagem de características suspeitas.

Aspectos histopatológicos

O câncer de mama é uma doença heterogênea do ponto de vista morfológico, genético e microambiente tumoral, o que interfere no comportamento da neoplasia, na produção de manifestações clínicas e imaginológicas e respostas ao tratamento distintas (NOLAN,2023). Pode se apresentar como lesão invasiva, ou *in situ*, sem potencial de metastatizar.

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é considerado uma lesão não invasiva, precursora do carcinoma invasor. Apesar de não metastatizar, 10% a 30% dos casos podem progredir para a forma invasiva e até 50% dos casos tratados, recidivam na forma invasora (NOLAN,2023). Pode se apresentar ao diagnóstico como neoplasias indolentes, até lesões com alto risco de malignização (BERGHOLTZ,2020).

Histologicamente, o CDIS é classificado de acordo com o padrão arquitetural, como sólido, cribriforme, micropapilar ou papilar. Ele pode também ser classificado em diferentes graus de acordo com a morfologia citonuclear, em baixo, intermediário e alto. Outras características também analisadas são a presença ou não de necrose (ou comedonecrose) e a distância da lesão às margens, em peças cirúrgicas (WHO,2019). De acordo com o *Nacional Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o tratamento padrão para o CDIS é a combinação de setorectomia com radioterapia (RxT) ou mastectomia com ou sem a biópsia do linfonodo sentinela axilar (BLS), seguidos de hormonioterapia (HT) (NCCN,2024). O risco de recorrência do CDIS tratado varia de 16 a 60% e sofre influência de fatores clínico patológicos como idade, história familiar, distância da margem cirúrgica, extensão do tumor, presença de necrose, grau nuclear, status do receptor de estrógeno (RE), uso de HT e RxT (BADVE,2019, WRIGHT,2022, SAGARA,2015). A maior parte dos tumores que são CDIS são detectados através do rastreamento. De acordo com um estudo retrospectivo americano, pacientes com CDIS de baixo grau que não receberam tratamento cirúrgico, obtiveram sobrevida câncer específica de 10 anos semelhante àqueles tratados de forma padrão, com cirurgia (SAGARA,2015). Questiona-se, portanto, o benefício de cirurgia nestes casos de baixo risco.

O carcinoma invasor, por sua vez, se não tratado, pode evoluir com metástase. Características morfológicas e moleculares de um tumor balizam as decisões terapêuticas. Uma das formas de caracterizar os tumores invasores é a partir do subtipo histológico, de acordo com a classificação da OMS, sendo os tipos preponderantes o não especial, mais conhecido como carcinoma ductal invasor (CDI), seguido do carcinoma lobular invasor (CLI) (WHO,2019). A Tabela 2 representa os principais subtipos histológicos. Subtipos com características especiais são mais raros, representando de 0,1% a 7% de todos os casos de tumores malignos da mama (NOLAN,2023).

Tabela 2. Subtipos histológicos invasivos do câncer de mama. Entre parênteses, porcentagem que representam em relação a todos os diagnósticos de câncer de mama.

Carcinomas Invasivos	
CDI (60-75%)	
CLI (10-15%)	
Subtipos raros	
RH+	RH-
Tubular	Adenóide cístico
Mucinoso	Metaplásico
Neuroendócrino	Medular
Micropapilar	Apócrino
	Secretório

CDI carcinoma ductal invasor; CLI carcinoma lobular invasor; RH receptores hormonais. Fonte: Adaptado de (NOLAN,2023)

Os tumores invasivos também devem ser classificados de acordo com o grau histológico, (grau 1, grau 2 ou grau 3), através do sistema de *Scarff-Bloom-Richardson*, modificado por *Elston e Ellis* (WHO,2019). Compreende aspectos morfológicos celulares e nucleares, como o arranjo tubular, pleomorfismo nuclear e o

índice mitótico, que refletem o potencial de agressividade do tumor, sendo considerado um importante fator prognóstico (HARBECK,2019).

Entretanto, a avaliação histopatológica sozinha é insuficiente para prever o comportamento biológico do câncer de mama. Alterações moleculares determinam a carcinogênese mamária e diversas classificações foram propostas para agrupar os tumores de acordo com tais variações. (HARBECK,2019). Perou e Sorlie, em estudo publicado em 2000, propuseram uma classificação intrínseca com 4 subtipos moleculares: luminal (A e B, expressando o receptor de estrogênio RE), tipo basal, Erb-B2+ enriquecido (expressando o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 HER2), e o tipo normal (PEROU,2000). Esta classificação mudou o manejo clínico do câncer de mama para abordagens centradas na biologia, porém é difícil de empregar na prática. Portanto, atualmente utilizamos uma classificação aproximada baseada na expressão de moléculas determinadas através da imuno-histoquímica (IHQ): receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP), a super expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2), e em alguns serviços, o índice de proliferação tumoral determinado pelo Ki67 (HARBECK,2019). A positividade e intensidade da expressão destas moléculas consiste em marcadores prognósticos e preditores de resposta a tratamento e define quatro subtipos imunohistoquímicos: luminal A, luminal B, HER2 e triplo negativo.

Os tumores luminais A e B possuem positividade para receptores hormonais e estão associados a melhor prognóstico (GOLDHIRSCH,2009). Os tumores luminais A possuem baixo índice proliferativo, com desfechos muito favoráveis após o tratamento. Já os luminais B são mais proliferativos com prognóstico variável

(NOLAN,2023). O subtipo HER-2 possui super expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2), cuja função é de intensificar o sinal de transdução celular. (SMOLARZ,2022) Seu valor é expresso em “cruzes” (+), sendo HER-2 negativo com resultado de IHQ zero; HER-2-low quando IHQ 1+ ou 2+ e hibridização *in situ* (ISH) negativo; e HER-2 positivo quando IHQ 3+ ou 2+ e FISH positivo (HUINA,2022, SLAMON,2011). Apesar de estar associado a prognóstico desfavorável, a positividade deste marcador permite o tratamento com terapias-alvo com melhoras significativas em redução do risco de recorrência e aumento da sobrevida global (DE AZAMBUJA,2007). Os tumores triplo negativos não expressam receptores hormonais (RE ou RP), nem HER-2. São muito proliferativos, com alta sensibilidade à quimioterapia e altas taxas de resposta patológica completa (RpC) (PEROU,2000).

O Ki67 é um antígeno também determinado pela IHQ, utilizado para avaliar a proliferação celular e predizer quimio-sensibilidade. Auxilia na distinção entre os dois tipos de tumores luminais, sendo baixo nos tumores luminais A e alto nos luminais B, assumindo um valor de corte de 20% para diferenciar entre os dois (DE AZAMBUJA,2007, FOCKE,2016).

O estadiamento do câncer de mama pode ser clínico ou patológico e se dá pelo sistema TNM, no qual se avaliam sobretudo o tamanho tumoral (T), número de linfonodos acometidos (N) e a presença de metástase à distância (M) (NCCN,2024). Características histológicas e moleculares influenciam decisões terapêuticas no câncer de mama, que consiste em duas frentes principais: o tratamento locorregional (cirurgia e RxT) e sistêmico (como a QT, HT, imunoterapia, terapia-alvo).

Tratamento locorregional

A cirurgia é a modalidade curativa para o câncer de mama e junto com a radioterapia, compõem o tratamento locorregional. Atualmente, existem várias técnicas cirúrgicas. Dependendo do tamanho da mama e do tumor, pode ser realizada a mastectomia, que é a retirada completa da mama, com ou sem reconstrução imediata ou a cirurgia conservadora, ressecando apenas o segmento da mama em que se encontra o tumor, chamado de setorectomia. A evolução do tratamento sistêmico permite cada vez maior segurança dos tratamentos conservadores (RAJAN,2024).

Em 1894, Halsted descreveu a mastectomia radical, técnica na qual se retiravam a mama, os músculos peitorais maior e menor, além do conteúdo axilar dos níveis I, II e III de Berg em bloco (HERMANN,1978). Naquela época acreditava-se que cirurgias mais radicais aumentavam a chance de cura do câncer. Contudo, com o tempo, surgiram modalidades menos agressivas resultando nas técnicas atuais. A mastectomia simples, por exemplo, envolve a retirada de toda a pele e do complexo aréolo-papilar (CAP), preservando os músculos peitorais e os linfonodos axilares. A mastectomia preservadora de pele visa permitir a reconstrução mamária imediata, mantendo a maior parte da pele intacta. Outra técnica avançada é a adenomastectomia, na qual toda a glândula é removida, porém a pele e o CAP são preservados, permitindo uma reconstrução mais semelhante à mama original (PETIT,2006, DE ALCANTARA,2011).

A cirurgia conservadora foi uma grande revolução no tratamento do câncer de mama, com a substituição do conceito de retirar o “máximo tolerável, para o mínimo

efetivo” para atingir segurança oncológica (VERONESI,2012). Estudos da década de 1970 comprovaram que a cirurgia conservadora acompanhada de radioterapia proporciona segurança oncológica equiparável à mastectomia, não alterando a mortalidade, mesmo com maior número de recidivas locais (FISHER,2002). Existem ainda as técnicas de oncoplastia, na qual se associam técnicas da cirurgia plástica ao tratamento cirúrgico oncológico, para obter melhores resultados estéticos, de imagem corporal e satisfação da paciente (URBAN,2011).

As margens cirúrgicas no tratamento do câncer de mama referem-se à quantidade de tecido normal excisado junto com o tumor durante a cirurgia, visando assegurar a remoção completa de todas as células neoplásicas. Tradicionalmente, a obtenção de margens amplas era considerada essencial para reduzir o risco de recidiva local. No entanto, investigações recentes têm demonstrado que a exigência de margens cirúrgicas amplas está diminuindo devido aos avanços nos tratamentos adjuvantes, como a radioterapia e a quimioterapia (HOUSSAMI,2010). Estudos indicam que, com a integração desses tratamentos complementares, margens menores podem ser igualmente eficazes na prevenção da recidiva do câncer de mama.

Estudos e diretrizes recentes refletem essa mudança de paradigma. Segundo a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), a *Society of Surgical Oncology* (SSO) e *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO), recomendam que uma margem negativa é adequada para tumores invasivos e, para CDIS, uma margem de 2 mm é ideal para obter segurança oncológica (BUCHHOLZ,2014).

A falha em atingir margens negativas requer uma nova cirurgia para ressecar mais tecido. Isso implica em maiores custos, além da dificuldade técnica de que às vezes é difícil identificar ao certo a área a ser operada, levando a ampliações maiores, com risco de piora do resultado estético. Neste contexto, técnicas para avaliação intraoperatória da margem são propostas, entre elas a congelação perioperatória, e o *shaving* das margens da cavidade. A primeira é desafiadora para o patologista, demorada e não garante com segurança que a análise definitiva terá margens livres (MANSILLA-POLO,2021). Metanálises recentes mostraram que o *shaving* sistemático da cavidade na cirurgia conservadora em comparação com a cirurgia conservadora simples está associada a redução significativa da positividade das margens e redução da taxa de reexcisão, acrescentando pouco tempo cirúrgico a mais (média de 12 minutos extras), sem impactar em maior tempo de internação, ocorrência de hematoma ou pior resultado estético (MOHAMEDAHMED,2021, FERNANDEZ-PACHECO,2023). De acordo com os dados de uma destas metanálises, fatores associados a maior risco para positividade de margens são a presença CDIS extenso (>25% da peça) e o tamanho do tumor (MOHAMEDAHMED,2021).

Avançando ainda mais, um estudo holandês analisou mais de 32 mil pacientes tratadas inicialmente com cirurgia conservadora da mama, em que 492 pacientes tiveram margens focalmente positivas (considerado como focos de componente invasor ou *in situ* com extensão de até 4mm). O estudo demonstrou que a omissão da reexcisão em pacientes com margem focalmente positiva após cirurgia conservadora não prejudica a sobrevida livre de doença e sobrevida global. Sustentada pela adjuvância com radioterapia (VOS,2017). Endossando estes achados, as diretrizes nacionais da Holanda recomendam a não reintervenção em

caso de margens focalmente positivas, desde que complementado por radioterapia e *boost* no leito (BROUWER DE KONING,2018).

Ao longo dos anos, o tratamento da cirurgia axilar no câncer de mama também passou por significativas mudanças, refletindo um avanço substancial nas abordagens terapêuticas e na compreensão das necessidades individuais dos pacientes. Tradicionalmente, a dissecação axilar era o padrão de tratamento para a avaliação e controle da doença nodal. Contudo, estudos recentes demonstraram que a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) ao invés do esvaziamento axilar (EA) em pacientes com axila clinicamente negativa, tem a vantagem de reduzir a morbidade, sem comprometer o estadiamento, sobrevida ou recorrência locorregional (GIULIANO,2017), particularmente quando combinada com tratamentos adjuvantes modernos. E mesmo quando há positividade dos linfonodos, a radioterapia se equipara ao EA em termos de recidiva axilar, mas acarretando menos linfedema (BARTELS,2023). Resultados do estudo SOUND publicados em 2023 concluem que omitir inclusive a BLS é possível em pacientes com tumores pequenos, com axila clinicamente negativa e US axilar sem linfonodos suspeitos.

Percebe-se, portanto, que progressivamente são propostas abordagens menos invasivas ou menos agressivas, sem perder a segurança oncológica. Os estudos COMET, LORIS e LORD são pioneiros na avaliação da vigilância ativa como uma alternativa ao tratamento cirúrgico para CDIS de baixo risco. O estudo COMET *Comparing an Operation to Monitoring, with or without Endocrine Therapy for low-risk DCIS* (COMET *trial*), é um ensaio clínico randomizado que investiga a segurança e a eficácia da vigilância ativa comparada ao tratamento cirúrgico convencional em

pacientes com CDIS de baixo risco. O objetivo principal é determinar se a vigilância ativa, acompanhada de terapia endócrina quando apropriada, pode ser uma alternativa segura ao tratamento cirúrgico imediato, reduzindo intervenções desnecessárias sem comprometer a segurança oncológica. Os dados preliminares indicam que a vigilância ativa pode ser segura para pacientes bem selecionados, com taxas de progressão para câncer invasivo semelhantes às observadas em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico imediato (HWANG,2019). O *LOW RiSk DCIS* (LORIS *trial*), é um estudo de não inferioridade de vigilância ativa em relação ao tratamento cirúrgico convencional para determinar se é possível evitar cirurgia sem aumentar o risco de progressão para câncer invasivo. Os critérios de inclusão são rigorosos, visando garantir que apenas pacientes com características histológicas favoráveis sejam incluídas. Os resultados preliminares sugerem que a vigilância ativa é uma abordagem viável e segura para esses pacientes, potencialmente evitando tratamentos invasivos desnecessários (PILEWSKIE,2016). E por fim o estudo *LORD Management of LOW-Risk DCIS* (LORD *trial*) irá avaliar apenas CDIS de baixo grau diagnosticado em biópsias a vácuo de lesões mamograficamente detectadas em rastreamento, focando em determinar a segurança da omissão do tratamento cirúrgico em favor de uma abordagem de monitoramento regular. O estudo inclui pacientes de vários países europeus e busca fornecer evidências robustas sobre a viabilidade da vigilância ativa em um contexto clínico mais amplo. Resultados iniciais apontam para a segurança da vigilância ativa, com taxas de progressão para câncer invasivo mantidas em níveis baixos (ELSHOF,2015).

Abordagem minimamente invasiva

No sentido de de-escalonar terapias, abordagens percutâneas são descritas como alternativas minimamente invasivas para tratamento do câncer de mama. Incluem técnicas de ablação com hipertermia, ablação por hipotermia e técnicas de excisão, incluindo vácuo (ROKNSHARIFI,2021).

A ablação por radiofrequência (RF), descrita pela primeira vez para tratamento de câncer de mama em 1999, consiste na introdução percutânea de uma sonda na lesão, através da qual é emitida uma corrente alternada de alta frequência que causa fricção no tecido adjacente, aquecendo o tecido circundante até temperaturas entre 60° e 100° Celsius, resultando em morte celular e necrose de coagulação. Sua ação está limitada a uma área de 2-3 cm devido à dissipação térmica, com redução de sua ação. Porém o uso de sondas adicionais pode ajudar na produção de mais energia (AULOGE,2019). Ablação completa pode ser atingida em cerca de 88,6% dos casos (67-100%), a depender da série. (NGUYEN,2014, VAN DE VOORT,2021) A principal complicação é a queimadura da pele ou do músculo peitoral maior, que ocorre em 4-9% dos casos (VAN DE VOORT,2021).

A termoterapia por micro-ondas foi aplicada para câncer de mama pela primeira vez em 2002. Esta técnica também utiliza uma sonda introduzida percutaneamente no tumor, onde emite micro-ondas eletromagnéticas que agitam e provocam o aquecimento de moléculas de água no tecido, produzindo calor e morte celular por necrose de coagulação. Possui taxa de sucesso em torno de 93% (81-98%) (MAURI,2017). Está relacionada a maiores taxas de complicações (queimadura de pele e músculo, seroma, necrose do retalho) em torno de 14,6%. (DOOLEY,2010)

A crioablação utiliza um probe inserido de forma percutânea no interior do tumor, causando lesão celular direta pela formação de uma bola de gelo, além de mecanismos indiretos através da desidratação, do dano à microcirculação, acarretando isquemia, necrose e um mecanismo imunológico que potencializa a destruição do tumor (HOLMES,2023). Usada pela primeira vez para câncer de mama em 1997, diferentes séries relatam sucesso na ablação de 90-98% (MAURI,2017). Ainda não foi possível estabelecer os critérios para indicar este tratamento percutâneo, nem sua relação com desfechos oncológicos, sendo realizada apenas no cenário de pesquisas (REGEN-TUERO,2021, FROST,2024). O *Interventional Cryoablation Evaluation (ICE) Trial* é um estudo de braço único com pacientes apresentando tumores de baixo risco submetidos a crioablação. Em um seguimento de 3 anos, apresentou recidiva ipsilateral de apenas 2,06%, com complicações mínimas e recuperação rápida das pacientes, sugerindo segurança e eficácia do método (FINE,2021).

Ao tratar o tumor, as diferentes modalidades de ablação não fornecem amostra tecidual para avaliação histopatológica (OLLILA,2018). Entretanto, outras técnicas como a excisão assistida a vácuo (VAE), tem potencial de ressecar por completo lesões pequenas, fornecendo tecido para avaliação pelo patologista. A VAE é semelhante à biópsia assistida a vácuo (VAB), porém com maior amostragem tecidual. A VAB consiste em uma técnica orientada por estereotaxia (MMG) ou US, utilizando um dispositivo composto por uma câmara de sucção ligada a um sistema de vácuo, que atrai o tecido da mama para a abertura em uma agulha oca acoplada – com calibre entre 7 e 11G (NICE,2006). Este tecido é então cortado por um sistema rotativo, sendo o espécime transportado para uma câmara (gaveta) posterior. Após a

amostragem, os fragmentos podem ser removidos da gaveta, separados do excesso de coágulos e encaminhados para análise laboratorial. Ao final da ressecção, um clipe marcador radiopaco é depositado na cavidade da biópsia na mama, através da mesma agulha e realiza-se uma mamografia pós procedimento a fim de confirmar a posição do clipe e a adequada remoção de todo o tumor. Além de proporcionar maior segurança no seguimento, esta imagem permite identificar o surgimento de anormalidades no leito da lesão ressecada (MCMAHON,2020, BENNETT,2017). A diferença entre VAB e VAE é que a primeira visa retirar alguns fragmentos da lesão, enquanto a segunda busca uma amostragem maior, podendo obter exérese imaginológica completa, ou amostragem significativa, dada pela coleta de 4g de tecido – o que pode ser alcançado por 12 fragmentos utilizando agulha de 7G ou 18 fragmentos com agulha de 10G (PINDER,2018).

A técnica é indicada para ressecar nódulos benignos e lesões de potencial de malignidade incerto, reduzindo as taxas de falso-negativo e subdiagnóstico (PINDER,2018). Recentemente, o estudo retrospectivo de Valadares et al. trouxe uma nova terminologia de “biópsia assistida a vácuo estendida” (EVAB), para descrever estas biópsias de ressecção imaginológica completa ou amostragem significativa. Em uma série de casos não selecionada, comparou dados de pacientes com malignidade comprovada através da EVAB com o anatomopatológico proveniente da cirurgia definitiva. O estudo demonstrou a possibilidade de ressecção completa de tumores mamários malignos utilizando a EVAB, atingindo ressecção completa em 25% dos casos, além de 15,5% dos casos que apresentavam apenas doença residual mínima (< 3mm) no espécime cirúrgico. Na série, a ressecção se mostrou favorável para

tumores pequenos, T1a/b, de grau nuclear baixo ou intermediário. (VALADARES,2023).

Uma crítica pode ser feita à realização da VAE como procedimento exclusivo para tratar um câncer de mama. Ao remover as lesões de forma fragmentada, a análise das margens seria prejudicada, sendo um limitante para sua aplicação na abordagem terapêutica. Um estudo finlandês publicado em 2023 apresentou uma série com apenas dez casos de VAE seguida da amostragem das margens da cavidade e o comparou com o espécime cirúrgico definitivo. Em nenhum dos casos o grupo obteve excisão completa, havendo CDIS nos fragmentos da amostra das margens ou na peça cirúrgica. Porém, em apenas dois dos dez casos obtiveram peso tecidual superior a 4g, o que pode ter prejudicado o sucesso da ressecção (BJÖRNSTRÖM,2023).

O SMALL Trial, um ensaio clínico de fase III, prospectivo, multicêntrico, ainda em fase de recrutamento, irá incluir pacientes apresentando tumores unifocais de até 15 mm (pelo exame de imagem), de bom prognóstico, sem calcificações. Randomizadas para serem tratadas exclusivamente por VAE ou pelo tratamento padrão cirúrgico, o estudo visa responder perguntas que possam favorecer o de escalonamento cirúrgico em tumores de bom prognóstico, diagnosticados pelo rastreamento (MORGAN,2019).

O ensaio clínico MINIVAB irá avaliar a excisão de tumores malignos de até 15mm com a VAE, os comparando com a peça de cirurgia realizada três semanas após a biópsia. O desfecho primário é a taxa de sucesso na excisão completa do

tumor ou excisão focalmente acometida, comparado com a peça cirúrgica. O estudo ainda se encontra em fase de recrutamento (SANDERINK,2022).

Diante do diagnóstico de tumores cada vez menores, muitos com características indolentes, a presente pesquisa visa minimizar alguns dos efeitos negativos do rastreamento buscando encontrar na técnica minimamente invasiva uma opção ambulatorial para tratar o câncer de mama, em um grupo selecionado de pacientes

2. Objetivo

2.1 Principal

Determinar a eficácia da excisão assistida a vácuo, associada à amostragem das margens (*shaving*), na ressecção completa de pequenos carcinomas de mama, demonstrado através da ausência de tumor residual na peça cirúrgica.

2.2 Secundário

Determinar quais características clínicas, radiológicas e patológicas se correlacionam com maior e menor sucesso de ressecção da lesão.

3. Métodos

3.1 Desenho do estudo

Estudo observacional de coorte retrospectiva, envolvendo a análise de registros de prontuário eletrônico, resultados anatomopatológicos de biópsias e cirurgias, laudos e imagens dos exames de mulheres com idade acima de 18 anos, submetidas a excisão assistida a vácuo (VAE) e “*shaving*” das margens, no período de junho de 2021 a outubro de 2023, na clínica Redimasto em Belo Horizonte, Minas Gerais, e cujo diagnóstico histopatológico e/ou imunohistoquímico evidenciou câncer de mama e que posteriormente foram submetidas ao tratamento cirúrgico padrão.

3.2 Seleção das pacientes

No período estudado foram identificadas 1079 biópsias no banco de dados da clínica Redimasto com diagnóstico de câncer de mama. Destas, 274 tratavam-se de mulheres com idade maior que 18 anos, submetidas a excisão assistida a vácuo (VAE) e *shaving* das margens, guiado por mamografia ou por ultrassonografia e que realizaram tratamento cirúrgico posterior, por indicação do médico assistente. Conforme demonstrado na Figura 2, aplicados os critérios de exclusão (tratamento neoadjuvante; lesão no exame de imagem superior a 20 milímetros (mm); resultado anatomopatológico da cirurgia não recuperado), foram removidas 154 pacientes, resultando em uma amostra de 120 pacientes elegíveis para análise.

3.3 Variáveis estudadas

Foram coletados dados clínicos (número de prontuário, data do procedimento e idade); dados de imagem (método de orientação, tipo de lesão, localização na mama, categoria de BI-RADS®, medida da lesão na imagem, presença de calcificações na amostra principal e amostra “*shaving*”, presença de calcificações ressudais na mamografia pós procedimento); dados do procedimento (número de fragmentos, calibre da agulha utilizada, médico solicitante e médico executante); dados anatomopatológicos (peso dos fragmentos, medida do maior foco na amostra principal e “*shaving*”, diagnóstico histológico da amostra principal e “*shaving*”, presença de comedonecrose, grau histológico e grau nuclear, valor de RE, RP, HER2 e Ki67); e dados da cirurgia (diagnóstico histológico, medida do maior foco residual, linfonodos axilares, valor de RE, RP, HER2 e Ki67; subtipo imunohistoquímico, estadiamento final de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), e cirurgia realizada).

3.4 Método de biópsia

As excisões a vácuo foram executadas por cinco médicos da equipe Redimasto, de forma ambulatorial, sob orientação ecográfica ou estereotática. O equipamento utilizado para o procedimento (*EnCor Enspire™ Breast Biopsy System* – BD ou *Mammotome Revolve™ Dual Vacuum-Assisted Breast Biopsy System*) bem como o calibre da agulha (7 a 10 Gauge) foram determinados pelo médico executante e registrados no laudo.

Devido a evolução do uso da VAE na abordagem de lesões B3, tornou-se habitual na Clínica Redimasto a ampliação da margem em torno da ressecção de achados com categoria 4 e 5 de BIRADS®, a fim de aumentar o sucesso da exérese completa, caso o resultado AP fosse de fato de lesão B3. Analisando os laudos anatomopatológicos, o grupo observou ser frequente a ocorrência de carcinoma, e levantou a hipótese se essa amostra de margem ampliada poderia substituir o já conhecido “*shaving* intraoperatório”. A esta amostragem adicional, foi dado também o nome de “*shaving*”, como alusão à técnica empregada em cirurgias conservadoras da mama. A descrição completa da técnica está descrita a seguir.

Em todas as pacientes, após anestesia local, a agulha de biópsia era introduzida na mama, e iniciada a amostragem. Após retirada representativa ou desaparecimento completo da imagem da lesão, a gaveta posterior era removida e os fragmentos colocados em frasco com formol (amostra principal). A seguir, uma nova gaveta limpa era colocada no dispositivo e realizada amostragem adicional, das bordas ou margens da “loja” do procedimento (amostra “*shaving*”). Estes fragmentos eram também coletados e armazenados em frasco com formol distinto. Em seguida, o clipe metálico era inserido na mama e uma mamografia de controle realizada, a fim de identificar o clipe e possível lesão residual. Quando a lesão inicial apresentava calcificações, os fragmentos também eram submetidos a imagem radiológica e a presença ou ausência de calcificações em cada amostra registrada. As amostras eram encaminhadas para laboratórios de referência com patologista experiente em biópsia mamária e habituado a analisar fragmentos de VAB e VAE. A etapa de “*shaving*” acrescenta poucos minutos extras ao procedimento.

3.5 Análise estatística

O desfecho principal foi a ressecção completa, evidenciada através da ausência de carcinoma invasor ou *in situ* na peça cirúrgica. Para investigar os fatores associados com o desfecho, foram testadas as associações entre cada variável independente por meio de regressão linear simples com resposta Poisson. As variáveis foram consideradas estatisticamente significativas com $p < 0,05$. Foram estimados os valores de desempenho do método VAE-SH em relação ao padrão-ouro cirurgia. Além disto, foram construídas curvas ROC para identificar os pontos que maximizavam a acurácia, sensibilidade e especificidade das variáveis que foram estatisticamente significativas em relação ao desfecho principal. As análises foram feitas com o software SPSS 21.

3.6 Aspectos éticos

A pesquisa recebeu aprovação no Comitê de Ética das Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros (UNIFIPMoc), sob parecer número 4.565.422 e 5.841.299. Antes de realizar qualquer procedimento invasivo na clínica Redimasto, as pacientes assinam termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para autorizar a participação em pesquisas. Todas as pacientes do estudo concederam autorização, além de terem assinado um TCLE próprio autorizando o acesso e utilização dos dados retrospectivos na pesquisa.

4. Resultados

4.1 Artigo Original

Efficacy of percutaneous vacuum-assisted excision, combined with margins shaving, for prediction of complete resection of breast cancer

Abstract

BACKGROUND

Breast cancer screening detects small, non-palpable, and many times indolent tumors., who undergo various treatment modalities. Minimally invasive percutaneous approaches could be the solution to minimize overdiagnosis burden.

METHODS

This a retrospective database analysis of 120 cancers [both invasive (IC) or ductal carcinoma in situ (DCIS)], diagnosed by extended vacuum assisted biopsy (EVAB) associated to cavity margins shaving (CMSH) submitted to standard surgical treatment with complete histological data from EVAB-CMSH and surgery. The primary outcome was absence of residual disease in the surgical specimen. Factors predictive of complete resection were evaluated. CMSH was evaluated as a diagnostic test for complete percutaneous resection compared to standard surgical treatment as gold standard. Factors related to true negative, false negative and false positive CMSH were evaluated.

RESULTS

120 cases in 116 patients were analyzed. The median size of tumors on imaging was 12,4 mm (4-20 mm, SD 5,2. The mean final pathological size (pT) was 7.5 mm (1-28 mm, SD 5,2). Of 120 cases, 46 (38.3%) were completely resected by EVAB-CMSH and 74 (61.7%) were not. CMSH was negative in 52 (43.3%) and positive in 68(56.7%). Of the 52 negative CMSH, 30 (57.6%) were truly negative (surgery also negative). Time between EVAB-CMSH and surgery ($p=0.036$), CMSH weight ($p=0.027$), tumor size on CMSH ($p=0.014$) and final pT ($p=0.023$) were associated with higher chances of complete resection. Variables statistically associated to false negative of CMSH were non-mass lesions ($p=0.033$), calcifications ($p=0.030$), stereotaxis guided method ($p=0.048$), the presence of DCIS associated with the invasive tumor ($p=0.00$) and the residual T of the in-situ component ($p=0.016$). CMSH sensitivity was 70.7%, specificity of 66.7%, false positive rate was 33.3% and the false negative rate was 29.3% positive predictive value of 77.9%, negative predictive value of 57.7%, with an accuracy of 69,2%.

CONCLUSIONS

Cavity margin sample shaving is a potential approach to predict and increase complete percutaneous resection of small breast cancer. An effort to standardize VAE-CMSH should be

done for future trials taking account selection criteria (smaller than 15mm, unique, invasive breast cancer, without extensive calcifications/DCIS) and methodology (weighing over 15g in total, 6g in CMSH, 7G needle, 12 round core samples of CMSH and preferably an US guided procedure).

Breast cancer screening promotes early detection of small, non-palpable tumors.¹ As a result, combined with advanced systemic therapies, there has been a shift towards less radical surgeries, valuing aesthetical outcomes, patient satisfaction, and quality of life.² Since many of screen detected cancers have low morbimortality potential, concerns for “overdiagnosis” have raised.³ The result is a treatment burden which may have minimal survival benefit. Therefore, it is important to tailor breast cancer treatment.

Minimally invasive percutaneous approaches, such as cryoablation (CA) and vacuum assisted excision (VAE) of small breast cancers emerge as future options to reduce the impacts of screening without losing oncological safety.⁴ There are questions regarding these therapies, such as the lack of tissue sample for complete pathological evaluation in CA (since the objective of the technique is exactly to destroy the whole tumor) or the preclusion of margin evaluation, both in VAE and CA. The achievement of negative surgical margins is a major concern in breast cancer treatment as it is a predictor of recurrence, and a substantial proportion of patients undergo intraoperative shaving or secondary re-excision.^{5,6} 2021 However, recent studies have identified similar oncological outcomes with focally positive margins.⁷

In this context, we aimed to analyze the effectiveness of extended vacuum assisted biopsy (EVAB) associated with cavity margins shaving (CMSH) evaluation as a diagnostic tool in predicting complete resection of small breast cancers. Secondly, we searched for factors associated with breast cancer complete resection and false negative of CMSH.

Methods

TRIAL OVERSIGHT

The research was approved by the Research Ethics Committee of Centro Universitário FIPMoc (no. 4,565,422 and no. 5,841,299). The patients signed an Informed Consent Form for participation in the study. The datasets used and/or analyzed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

PATIENT ELIGIBILITY

The study involved women ≥ 18 years old, undergoing vacuum-assisted excision (VAE) and margin shaving (VAE-SH) diagnosed with DCIS or invasive carcinoma (IC) and subsequent surgical treatment at the discretion of the attending physician. Exclusion criteria were neoadjuvant treatment, lesions > 20 mm on image report or pathological surgical report unavailable. Figure 1 illustrates the eligibility and exclusion criteria.

EVAB-CMSH PROCEDURE

EVAB is defined by complete imaging excision or more than 12 samples with a 7G needle or 18 samples with a 10G needle were obtained, resulting in representative sampling. A diagnostic EVAB was carried out and samples were stored. Biopsy device (EnCor Enspire™ Breast Biopsy System – BD, Mammotome Revolve™ Dual Vacuum Assisted Breast Biopsy System or ATEC – Soros Hologic system) and needle gauge (from 7G to 10G), were determined at the discretion of the operating physician.

Vacuum assisted biopsy renders a breast cavity at the site of the biopsy. The CSMH procedure consisted of immediate sequential complete margins shaving around the cavity (360°) by the same needle used in the EVAB, but with a new, clean, not used basket. The number of CSMH cores were at the discretion of the physician. The EVAB and CSMH core samples are sent to the pathology laboratory apart, in individual recipients.

After the EVAB-CSMH procedure, a marker was inserted, and a mammogram was taken to evaluate clip marker position [Figure 2]. The number of EVAB and CSMH cores samples were recorded.

OUTCOMES

The main outcome was complete resection, evidenced by the absence of carcinoma in the surgical specimen. Secondary outcomes were 1) identify characteristics associated to false negative and 2) performance of EVAB-CSMH compared to surgery.

STATISTICAL ANALYSIS

Categorical data were summarized as counts and relative frequencies, and continuous variables were summarized as mean $\pm$ standard deviation (SD) and range. To investigate the factors associated with the outcome, associations between each independent variable were tested using simple linear regression with Poisson response. The variables were considered statistically significant if $p < 0.05$. Accuracy, sensibility, specificity, false negative and false positive rates of the EVAB-CSMH diagnostic test in relation to surgical excision (gold standard) were calculated. In addition, ROC curves were constructed to identify the points that maximized the accuracy, sensitivity and specificity of the variables that were statistically significant in relation to the main outcome. Analyzes were carried out using SPSS 21 software.

Results

BASELINE CHARACTERISTICS

A total of 1.079 diagnoses of breast cancer were analyzed. Of these, 274 were done with the EVAB-CSMH technique. One hundred fifty-four patients were excluded, due to neoadjuvant treatment, lesions larger than 20 mm on imaging exam or absence of pathological surgical report. A total of 120 tumors were included, relative to 116 patients. Four patients had bilateral or multicentric tumors.

Baseline characteristics are outlined in Table 1. Mean age was 58,7 (20-81, SD 12,3) years and mean time between VAE-SH and surgery was 59 (19-96, SD 50,5) days. Sixty-eight tumors

(56,6%) were masses on image, and 49 non-mass (40,8%), mostly represented by pure calcifications (47/49). Pure invasive ductal carcinoma of non-special type (IDC-NST) were 9 (7.5%), IDC-NST associated to DCIS 45 (37,5%), microinvasive cancer associated to DCIS 6 (5.0%), pure lobular invasive cancers (LIC) 5 (4.2%), pure DCIS 44(36,6%), others 11 (9.1%).

DCIS was present in 85,7% of the 120 cases (36,6% pure DCIS, 49,1% associated with microinvasive or invasive carcinoma). Pure invasive carcinomas were 12,5% of the sample. Comedo necrosis was identified in 47.5% of cases. Immunohistochemistry (IHC) subtype of invasive cancers was mostly Luminal (A 45,9% and B 28,3%), followed by HER2 (14,8%) and triple negative (4,0%). Nuclear grade 2 and 3 were present in 45,8% of tumors each and histologic grade 2 was the most common (40,5%), in the invasive tumors. The most performed surgery was lumpectomy with sentinel lymph node biopsy.

Table 2 summarizes procedure and pathological characteristics. Ultrasound was the imaging guidance method in 58.3% of cases. The median size of tumors on imaging was 12,4 mm (4-20 mm, SD 5,2). A 10G needle was used in 60 (50,8%), 9G in 9 (7,6%), 8G in 14 (11,9%) and 7G needles in 35 (29,7%) of cases. Mean number of fragments was 39.7 (12-108, SD 15,7) and mean weight of the samples was 15.5g (1-40g, SD 8,7; main sample 9.3g; shaving sample 6.2g). The mean final pathological size (pT) was 7.5 mm (1-28 mm, SD 5,2). Of 120 cases, 46 (38.3%) were completely resected by EVAB-CMSH and 74 (61.7%) were not. CMSH was negative in 52 (43.3%) and positive in 68(56.7%). Of the 52 negative CMSH, 30 (57.6%) were truly negative (surgery also negative).

PREDICTORS OF COMPLETE RESECTION

Time between EVAB-CMSH and surgery ($p=0.036$; RP 0.98 IC 0,97-1,00), CMSH weight ($p=0.027$; RP 1,08, IC 1,009-1,159), tumor size on CMSH ($p=0.014$; RP 0,76, IC 0,62-0,95) and final pT ($p=0.023$; RP 0,87, IC 0,78-0,98) were statistically associated with higher chances of complete resection.

FALSE NEGATIVE PREDICTORS

Variables statistically associated to false negative of CMSH were non-mass lesions ($p=0.033$; RP3,70, IC1,12-12,30), calcifications ($p=0.030$ RP 3,77, IC 1,14-12,52), stereotaxis guided method ($p=0.048$; RP 3,08, IC 1,01-9,42), the presence of DCIS associated with the invasive tumor ($p=0.00$, RP 8,E+10, IC 3,E+10-2,E+11) and the residual T of the in-situ component ($p=0.016$ RP 1,10, IC 1,02-1,19).

TECHNIQUE PERFORMANCE

CMSH sensitivity (SENS) was 70.7%, specificity (SPEC) of 66.7%, false positive rate (FP) was 33.3% and the false negative rate (FN) was 29.3% positive predictive value (PPV) of 77.9%, negative predictive value (NPV) of 57.7%, with an accuracy of 69,2%. We estimated the accuracy of the method for pure invasive tumors. In this scenario, the test presented an accuracy of 86.7%, SENS of 88.9%, SPEC of 83.3%, PPV of 88.9%, NPV of 83.3%, FP of 16.6% and FN of 11.1%.

ROC curves were performed to estimate the values for best performance of the VAE-SH method for 1) the number of days between VAE-SH and surgery (cutoff 42,5 days); 2) final T (cutoff 5,5 mm); 3) Tshav (cutoff 0,2 mm); and 4) Wshav (6,5 g) (Figure 5).

Discussion

In this retrospective non intention to treat series of a non-selected group of patients, EVAB-CMSH presented 38.3% rate of percutaneous complete breast cancers resection for image (mammograms/ultrasound) findings smaller than 20mm. Factors related to higher complete resection were pT, weight of CMSH, size of tumor on CMSH sample, and interval between EVAB-CMSH and surgery. The NPV of CMSH was 57.7% (30/52), which means that if there was no tumor in CMSH, the chance of percutaneous complete resection (no tumor in the excisional surgery) was 57.7%. On the other hand, the PPV of CMSH was 77.9% (15/68). It means that if CMSH sample was positive for tumor, the chance of uncomplete percutaneous resection (residual tumor in the excisional surgery) was 77.9%.

Historically single VAB complete resection rate is generally low (18.3%) and is still low (37.3%) even when more favorable criteria (no calcifications, low rate of DCIS, high rate of US guidance procedure) are present.^{8,9} In our previous retrospective series that evaluated the role of vacuum assisted procedures (VAB/EVAB) in the resection of small malignant tumors, we found 25% rate of complete resection. EVAB and pT smaller than 10mm were strongly associated with complete resection.¹⁰ This new retrospective series confirms these findings. Moreover, suggests that adding the shaving stage may improve rates of complete resection.

The only published study that evaluated VAE-CMSH in an intention to treat procedure was a prospective Finnish study by Bjornstrom et al. published in 2023.¹¹ The series described ten cases of ultrasound guided VAE-CMSH of breast cancers masses smaller than 10mm compared with the surgical specimen (gold standard). There was 50% complete resection by VAE-CMSH. The study was considered negative and was interrupted because it failed to achieve the requirement of 80% complete resection, possibly because of restricted sampling during VAE-CMSH. Although the tumors median size in mammography was 8.5 mm (6–9 mm) and in ultrasound 6.5 mm (4–9 mm), none of the tumors were completely removed in the first VAE specimen, meaning that there was invasive cancer or DCIS in the “shaved margins” and/or the surgical specimen. They had 50% of false positive, 10% of false negative and no true negative CMSH. The median weight of the first VAE specimen was 1.93 g (0.95–2.76 g) and of the shaved margins 1.32 g (0.58–1.61 g). The median weight of the VAE specimens, including both the first VAE specimen and the shaved margins was 3.29 g (2.07–4.37 g).¹¹ It was expected that we would have an inferior resection rate (38,3%) for various reasons. Our series is retrospective without intention to treat, the image tumor size criteria for inclusion was less than 20mm and the median image size 12.4mm (mammography/US) – double and 1.5 times, compared to the Finnish study. Moreover, we had 57.7% (30/52) true negative CMSH against none in the Finnish series, probably due to more extensive percutaneous resection. We resected a median of 15.5g in EVAB-CMSH, (9.3g in EVAB and 6.2g CMSH), approximately 5 times

more. In fact, in our series, we found that the weight of the CSMH ($p=0.027$) is associated to complete resection.

Three ongoing trials are evaluating VAE as a minimally percutaneous surgical treatment of small breast cancers. In the MINIVAB trial invasive cancers ≤ 15 mm are excised with VAE and after three weeks breast conserving surgery is performed to determine the success of the VAE.¹² The SMALL Trial is a prospective, multicenter, randomized phase III trial of minimally invasive VAE procedure versus surgery in patients with small (≤ 15 mm), biologically favorable screen-detected breast cancer conducted by the National Health Service (NHS), in United Kingdom, still recruiting patients.¹³ In breast cancer treatment the time between surgical treatment and adjuvant treatment may impact outcomes.^{14,15} In our study, an interval of less than 42 days between EVAB-CSMH and surgery was related to higher chance of complete resection. Neither of the two prospective studies mentioned the best time to initiate the adjuvant radiotherapy treatment after VAE. Our findings suggest that adjuvant treatment, especially radiotherapy, maybe should be initiated up to 42 days after VAE.

There are some critics about margin evaluation after VAE and neither MINIVAB nor SMALL addressed this issue. Gross compromised margins and residual tumor increase local recurrence, although not necessarily impact survival for low-risk small luminal cancers being evaluated by SMALL.⁷ CSMH could be a potential approach to predict complete resection and improve oncological safety of percutaneous resection. False negative CSMH was associated to calcifications, non-mass lesions and stereotaxis-guided vacuum excision. The presence of calcifications was one of the variables that reduced the chance of complete resection in the retrospective series by Valadares et al.¹⁰ As mentioned previously, He et al. obtained a complete resection rate similar to our study, even without the use of “shaving”, but only 18,3% of the sample had calcifications, reinforcing the negative impact of them.⁹ DCIS associated with invasive carcinoma, as well as the extent of the noninvasive component were also associated with false negative CSMH. DCIS manifests predominantly as calcifications and this is the pathological basis for calcifications and non-mass findings being associated to CSMH false negative.¹⁶ A review published by Thomas et al. showed that 30% of DCIS detected during screening had its extent underestimated in mammographic evaluation and this discordance increases with the size of DCIS.¹⁷ 37,34 In our study, 28% of surgical samples with residual tumor contained invasive carcinoma associated with DCIS, and 79.2% of the 120 lesions contained some component of DCIS (pure DCIS, invasive carcinoma with DCIS, microinvasive DCIS).

The accuracy of the VAE-SH method in relation to the gold standard (surgery) was 69.8%, considering that 79.2% of cases had a noninvasive component. If only pure invasive cancers are considered, EVAB-CSMH accuracy is 86.7% with a NPV of 83.3%. It means that, for pure invasive cancers, CSMH negative has 86.7% chance of complete percutaneous resection by VAE-CSMH, confirmed on excisional surgery.

Taking account our previous and actual findings, we have developed a standard approach for VAE-CSMH and started The BR-VAE01 Trial, an open interventional study recruiting patients

with Categories 4B/4C/5 ACR BI-RADS™ breast lesions, smaller than 15mm, candidates for VAE. The VAE is performed, complete breast lesion excision achieved, and CMSH performed immediately.¹⁸ Lesions of indeterminate potential of malignancy (B3 lesions) are routinely followed. If breast cancer is confirmed, patients are submitted to standard surgery and adjuvant therapy if indicated as usual. Data on demographic, imaging, pathology, VAE-CMSH, surgery and follow up (recurrence and survival) are being recorded. BREAST-Q core biopsy (ICHOM) and Breast Conservative Surgery (BCT) scores are applied to analyze patient satisfaction. The standard procedure for VAE-CMSH is: 7G needle; carry out the number of core samples necessary for the complete resection of the lesion; record the number in the report; after documenting the complete resection of the lesion, rinse the needle, perform another round of 12 core samples and send it in a separate bottle as a shaving for margin evaluation; clip the biopsy site; mammographic confirmation of clip placement; forward to pathological and immunohistochemistry evaluation.

Triple negative and HER 2 subtypes were under sampled in our study, respectively with 14,8% and 4,0% of all 120 cases. Screening usually detects slow growing tumors, that are usually luminal subtypes and some TN and HER2 tumors may have been excluded because of neoadjuvant systemic treatment.

A common question when discussing omission of surgical breast surgery, is “how to manage the axilla?”. Surgical approach to the axilla has changed throughout the years, especially for small breast cancers, in which sentinel lymph node biopsy is recommended, with the same oncological safety of axillary dissection, especially considering modern adjuvant locoregional radiotherapy and systemic treatments.¹⁹ Recently data from the SOUND trial released in 2023 concluded that omitting axillary surgery is noninferior to sentinel lymph node biopsy in patients with small breast cancers, clinically negative axilla and no suspicious lymph nodes on preoperative ultrasound.²⁰ In our series, 78 patients had an axillary surgery: 77 SNLB and one axillary lymph node dissection (ALND). Only 15 of 120 patients had positive lymph nodes (LN) (13 had 1 positive LN, one had 2 positive LN and the patient who had ALND presented with 10 positive LN). This data suggests that, for small breast cancers, axillary surgery usually has negative or minimal disease.

The limitations of this study include the fact that it was carried out in a single center, which reduces the number of patients included and raises the question whether EVAB-CMSH can be reproduced with the same results. As a retrospective series it is possible to have some selection bias favoring tumors with greater chance of resection. We don't have data about the rate of EVAB-CMSH complications, especially bruises, skin laceration, vagal reflex and aesthetic satisfaction, although there was no patient that needed surgical hematoma drainage or surgical hemostasis for bleeding. These issues will be addressed by MINIVAB and BR-VAE 01.

Besides the limitations, our series is the largest in the literature evaluating EVAB-CMSH for complete resection of breast cancer. It represents an advance in relation to previous publications that did not perform “shaving”, as CMSH is a potential approach to predict

percutaneous complete resection. These results could help to improve selection criteria and standardization of future trial of VAE-CMSH for breast cancer.

In conclusion, cavity margin sample shaving is a potential approach to increase and predict VAE small breast cancer complete percutaneous resection. An effort for VAE-CMSH standardization should be made for future trials, taking account selection criteria (smaller than 15mm, unique, invasive breast cancer, without extensive calcifications/DCIS) and methodology (weighting more than 15g in total, 6g in CMSH, 7G needle, 12 round core samples of CMSH and preferably an US guided procedure).

References

1. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1438-1447. doi: 10.1056/NEJMoa1600249. PMID: 27732805.
2. Rajan KK, Fairhurst K, Birkbeck B, Novintan S, Wilson R, Savović J, Holcombe C, Potter S. Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis. *BJS Open*. 2024 May 8;8(3):zrae040. doi: 10.1093/bjsopen/zrae040. PMID: 38758563; PMCID: PMC11100524.
3. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. PMID: 30667505.
4. Roknsharifi S, Wattamwar K, Fishman MDC, Ward RC, Ford K, Faintuch S, Joshi S, Dialani V. Image-guided Microinvasive Percutaneous Treatment of Breast Lesions: Where Do We Stand? *Radiographics*. 2021 Jul-Aug;41(4):945-966. doi: 10.1148/rg.2021200156. PMID: 34197250.
5. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond ME, Lyman GH, Mason G, Newman LA. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1502-6. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1572. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24711553.
6. Mansilla-Pollo M, Ruiz-Merino G, Marín-Rodríguez P, Iborra-Lacal E, Guzmán-Aroca F, M Servet Pérez de Lema C, Marín-Hernández C, Polo-García L, Piñero-Madrona A. Cavity shaving for invasive breast cancer conservative surgery: Reduced specimen volume and margin positive rates. *Surg Oncol*. 2021 Sep;38:101632. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101632. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34274752.
7. Vos EL, Siesling S, Baaijens MHA, Verhoef C, Jager A, Voogd AC, Koppert LB. Omitting re-excision for focally positive margins after breast-conserving surgery does not impair disease-free and overall survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul;164(1):157-167. doi: 10.1007/s10549-017-4232-6. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28389735; PMCID: PMC5487695.

8. Park JH, Ahn SE, Kim S, Kwon MJ, Suh YJ, Kim D. Complete Surgical Excision Is Necessary following Vacuum-Assisted Biopsy for Breast Cancer. *Curr Oncol*. 2022 Nov 30;29(12):9357-9364. doi: 10.3390/curroncol29120734. PMID: 36547148; PMCID: PMC9777068.
9. He XF, Ye F, Wen JH, Li SJ, Huang XJ, Xiao XS, Xie XM. High Residual Tumor Rate for Early Breast Cancer Patients Receiving Vacuum-assisted Breast Biopsy. *J Cancer*. 2017 Feb 11;8(3):490-496. doi: 10.7150/jca.17305. PMID: 28261351; PMCID: PMC5332901.
10. Valadares CN, Couto HL, Soares AN, Toppa PH, Ricardo BP, McIntosh SA, Sharma N, Resende V. Potential role of vacuum-assisted procedures in resecting breast cancers and highlighting selection criteria to support future trials. *Front Oncol*. 2023 Sep 21;13:1239574. doi: 10.3389/fonc.2023.1239574. PMID: 37810980; PMCID: PMC10552518.
11. Björnström M, Niinikoski L, Arlan K, Meretoja TJ, Ståhls A, Hukkinen K. Vacuum-assisted excision of small breast cancers under ultrasound guidance. *Eur J Radiol*. 2023 Oct;167:111049. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.111049. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37611442.
12. Sanderink W, Mann R. 45 (PB-045) Poster - MINIVAB trial: Minimally invasive breast cancer excision using vacuum assisted biopsy under ultrasound guidance. *Eur J Cancer*. 2022;175(Supplement 1):S15. doi: 10.1016/S0959-8049(22)01383-1.
13. Morgan J, Potter S, Sharma N, McIntosh SA; SMALL Trial Management Group; Coles CE, Dodwell D, Elder K, Gaunt C, Lyburn ID, McIntosh SA, Morgan J, Paramasivan S, Pinder S, Pirrie S, Potter S, Rea D, Roberts T, Sharma N, Stobart H, Taylor-Phillips S, Wallis M, Wilcox M. The SMALL Trial: A Big Change for Small Breast Cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019 Sep;31(9):659-663. doi: 10.1016/j.clon.2019.05.008. Epub 2019 May 31. PMID: 31160130.
14. Su Y, Zheng X, Ouyang Z. The Relationship between Time to Surgery (TTS) and Survival in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2021 Sep;50(9):1773-1782. doi: 10.18502/ijph.v50i9.7048. PMID: 34722372; PMCID: PMC8542807.
15. Mateo AM, Mazor AM, Obeid E, Daly JM, Sigurdson ER, Handorf EA, DeMora L, Aggon AA, Bleicher RJ. Time to Surgery and the Impact of Delay in the Non-Neoadjuvant Setting on Triple-Negative Breast Cancers and Other Phenotypes. *Ann Surg Oncol*. 2020 May;27(5):1679-1692. doi: 10.1245/s10434-019-08050-y. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31712923; PMCID: PMC7145740.
16. Choe J, Chikarmane SA, Giess CS. Nonmass Findings at Breast US: Definition, Classifications, and Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2020 Mar-Apr;40(2):326-335. doi: 10.1148/rg.2020190125. PMID: 32125954.
17. Thomas J, Evans A, Macartney J, Pinder SE, Hanby A, Ellis I, Kearins O, Roberts T, Clements K, Lawrence G, Bishop H; Sloane Project Steering Group. Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from

the Sloane Project. *Br J Cancer*. 2010 Jan 19;102(2):285-93. doi: 10.1038/sj.bjc.6605513. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20051953; PMCID: PMC2816666.

18. BR-VAE01 TRIAL

19. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470. PMID: 28898379; PMCID: PMC5672806.

20. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, Luini A, Viale G, Cassano E, Peradze N, Toesca A, Massari G, Sacchini V, Munzone E, Leonardi MC, Cattadori F, Di Micco R, Esposito E, Sgarella A, Cattaneo S, Busani M, Dessena M, Bianchi A, Cretella E, Ripoll Orts F, Mueller M, Tinterri C, Chahuan Manzur BJ, Benedetto C, Veronesi P; SOUND Trial Group. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023 Nov 1;9(11):1557-1564. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3759. PMID: 37733364; PMCID: PMC10514873.

FIGURE 1

Figure 1. Eligibility

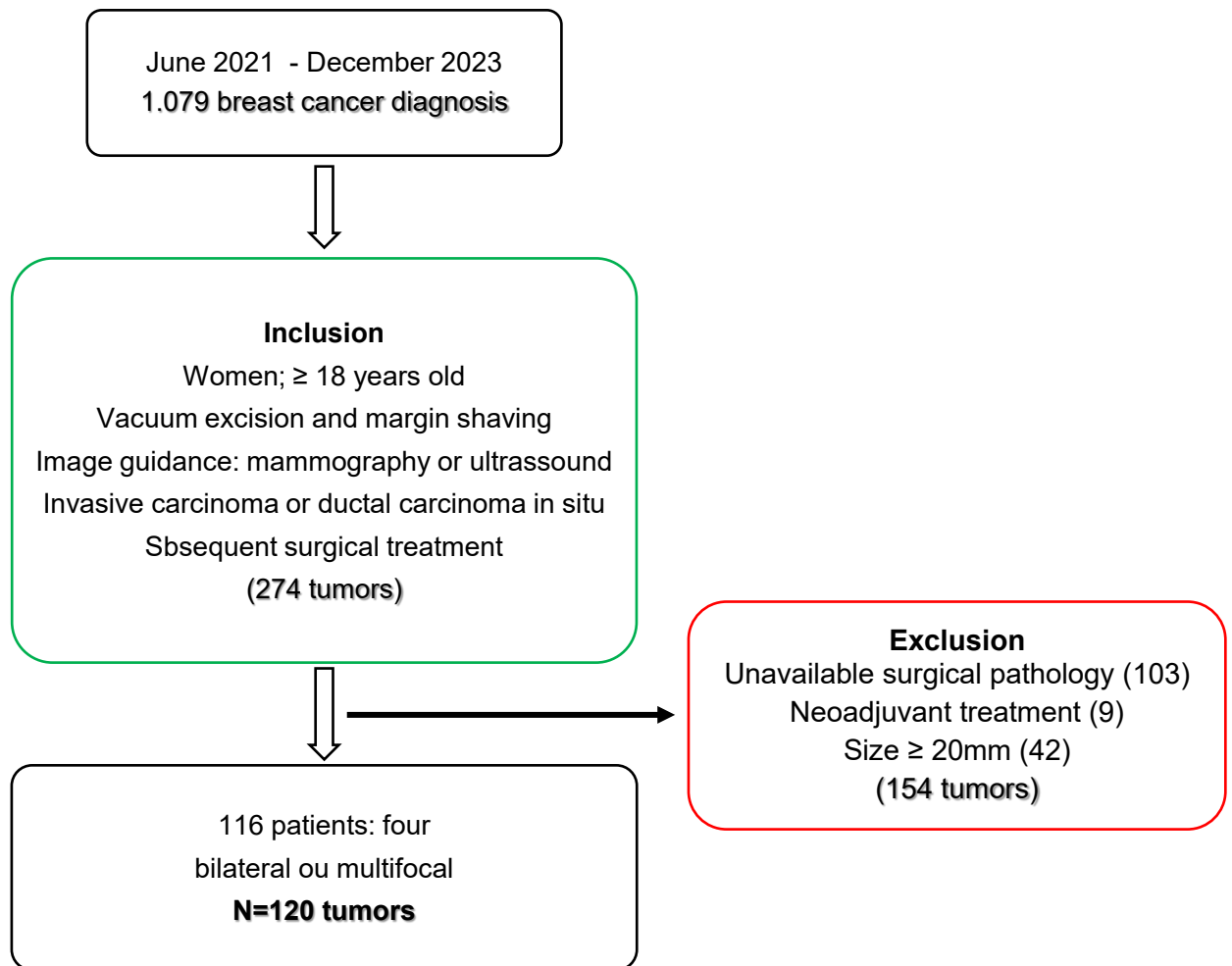


FIGURE 2

Figure 2. Illustration of VAE with shaving technique.

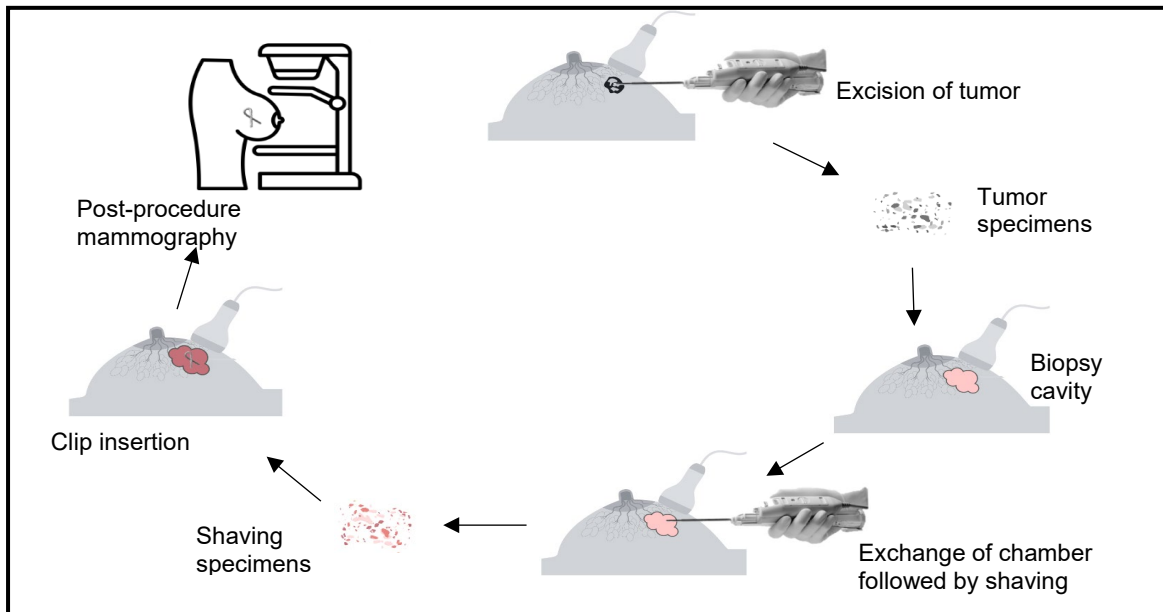


FIGURE 3

Table 1. Baseline Characteristics		
Characteristic		<i>p</i> (complete resection)
Median age - years	58,7 (20-81)	0,626
Interval from EVAB-CMSH to surgery - days	59,0 (19-251)	0,036
Type of lesion on image – frequency (%)		0,749
Mass	68 (56,7)	-
Non-mass	49 (40,8)	-
Mixed (mass and non-mass)	3 (2,5)	-
Type of lesion (BIRADS) – frequency (%)		0,330
Mass	67 (55,8)	-
Calcifications	47 (39,2)	-
Mass with calcifications	3 (2,5)	-
Assymetry with calcifications	2 (1,7)	-
Solid-cystic	1 (0,8)	-
Histology – frequency (%)		0,571
IDC + DCIS	51 (42,5)	-
DCIS	44 (36,6)	-
IDC	9 (7,5)	-
ILC	5 (4,2)	-
Other	11 (9,1)	-
Comedo necrosis – frequency (%)		0,575
Yes	57 (47,5)	-
No	63 (52,5)	-
Nuclear grade – frequency (%)		0,216
1	10 (8,5)	-
2	54 (45,8)	-
3	54 (45,8)	-
Histologic grade of invasive tumors (74) – frequency (%)		0,576
1	13 (17,5)	-
2	30 (40,5)	-
3	22 (29,7)	-
Unavailable	9 (12,1)	-
IHC subtype – frequency (%)		0,867
Luminal A	35 (29,9)	-
Luminal B	21 (17,9)	-
HER2+	11 (9,3)	-
Triple negative	5 (4,0)	-
Surgery – frequency (%)		0,916
Lumpectomy	40 (33,3)	-
Lumpectomy + SLND	65 (54,2)	-
Mastectomy + SLND	10 (8,3)	-
Other	5 (4,1)	-

DCIS ductal carcinoma in-situ, EVAB-CMSH extended vacuum assisted biopsy associated to cavity margins shaving, HER2 human epidermal receptor 2, IDC invasive ductal carcinoma, IHC immunohistochemistry, ILC invasive lobular carcinoma, SLND sentinel lymph node dissection, VAE vacuum assisted excision.

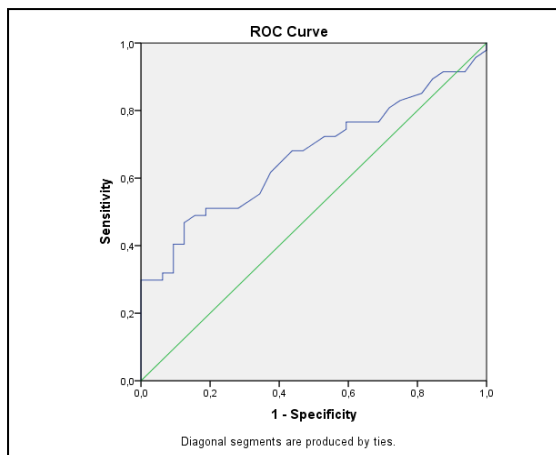
FIGURE 4

Table 2. Procedure and Pathologic Characteristics		
Characteristic		<i>p</i> (complete resection)
VAE image orientation – frequency (%)		0,443
US	70 (58,3)	-
MMG	50 (41,7)	-
Median size of tumor on image – mm	12,4 (4,0 – 20,0)	0,770
Needle size – frequency (%)		0,211
7G	35 (29,7)	-
8G	14 (11,9)	-
9G	9 (7,6)	-
10G	60 (50,8)	-
Total number of specimens – median	39,7 (12 – 108)	0,439
EVAB sample – median	29,5 (6 – 96)	-
CMSH sample – median	10,9 (4 – 24)	-
Total weight of specimens – median grams	15,5 (1 – 40)	-
EVAB sample – median grams	9,3 (1 – 35)	0,723
CMSH sample – median grams	6,2 (1 – 20)	0,027
Shaving specimens		<i>n.a</i>
Positive – frequency (%)	68 (56,7)	-
Negative – frequency (%)	52 (43,3)	-
Surgery specimen		<i>n.a</i>
Positive – frequency (%)	74 (61,7)	-
Negative – frequency (%)	46 (38,3)	-
Median path. final size of tumor – mm	7,5 (1,0 – 28,0)	0,023
Median path. size of tumor (EVAB sample) – mm	5,3 (0 – 14,0)	-
Median path. size of tumor (CMSH sample) – mm	1,8 (0 – 9,0)	-

CMSH cavity margins shaving, EVAB- extended vacuum assisted biopsy, MMG mammography, path. pathological, n.a not applicable, US ultrasound, VAE vacuum assisted excision.

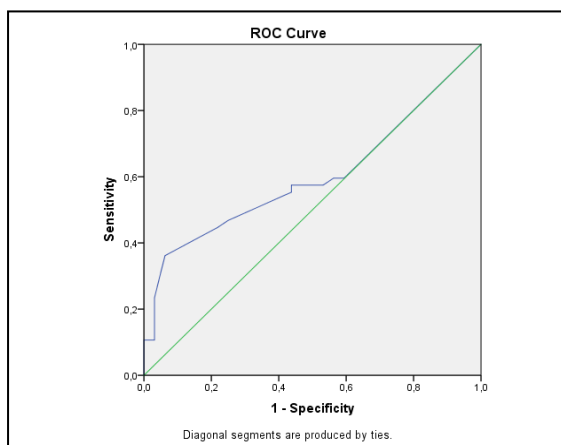
FIGURE 5

A. ROC Curve for Interval EVAB-CMSH to Surgery.



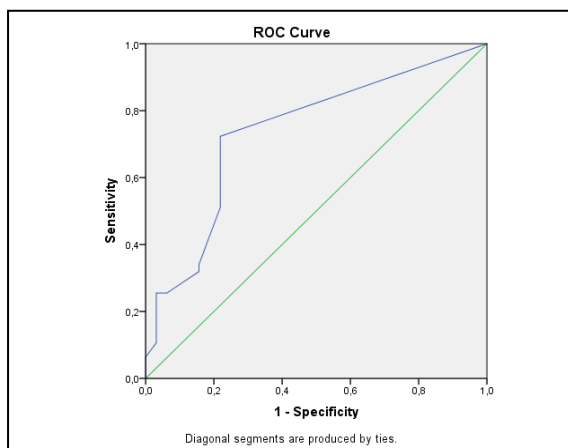
Cutoff 42,5 days. Area under curve 0,67.

B. ROC Curve for Pathologic Tumor Size.



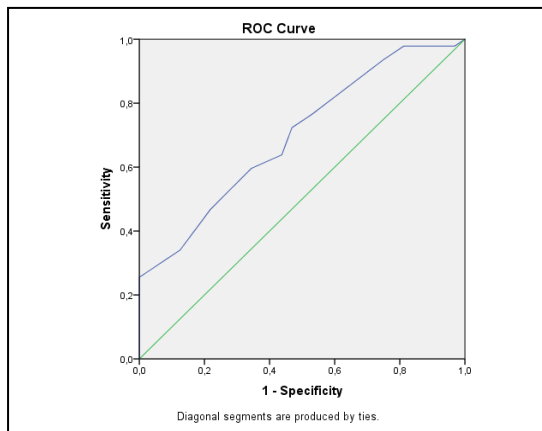
Cutoff 5,5 mm. Area under curve 0,70.

C. ROC Curve for Pathologic Tumor Size on CMSH Sample.



Cutoff 0,2 mm. Area under curve 0,73.

D. ROC Curve for Weight of CSMH Sample.



Cutoff 6,5 g. Area under curve 0,70.

5. Conclusão

A VAE associada ao “*shaving*” das margens mostra ser um método eficaz para ressecar pequenos tumores invasivos da mama. A chance de ressecção completa foi maior em tumores pequenos, preferencialmente de até 5,5 mm, quando se retirou um mínimo de 6g na amostra de “*shaving*” e quando o tempo entre a VAE-SH e o tratamento complementar (cirurgia) não ultrapassou 42 dias. As lesões não nodulares, as calcificações, a orientação por mamografia, bem como a presença de CDIS associado a tumor invasor e a extensão do CDIS mensurado pelo patologista, foram estatisticamente relacionados ao insucesso da ressecção completa, sugerindo que pacientes com estas características não são boas candidatas à abordagem VAE-SH exclusiva. Refinamentos na seleção de pacientes, na execução do procedimento de VAE-SH, ou em ambos, podem melhorar a precisão diagnóstica do método. Este estudo fornece dados para a condução de ensaios prospectivos que poderão confirmar os achados.

6. Referências bibliográficas

ALABOUSHI,2021. Alabousi M, Wadera A, Kashif Al-Ghita M, Kashef Al-Ghetaa R, Salameh JP, Pozdnyakov A, Zha N, Samoilov L, Dehmoobad Sharifabadi A, Sadeghirad B, Freitas V, McInnes MD, Alabousi A. Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst. 2021 Jun 1;113(6):680-690. doi: 10.1093/jnci/djaa205. PMID: 33372954; PMCID: PMC8168096.

AULOGE,2019. Aulogue P, Cazzato RL, Koch G, Caudrelier J, De Marini P, Garnon J, Gangi A. Destruction tumorale percutanée. La Presse Médicale. 2019; 48(10):1146-1155. ISSN 0755-4982. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.10.011>.

BADVE,2019. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. Pathology. 2019 Oct;51(6):563-569. doi: 10.1016/j.pathol.2019.07.005. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31472981; PMCID: PMC6788802.

BARTELS,2023. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH, Mansel RE, Blanken C, Orzalesi L, Klinkenbijn JHG, van der Mijle HCJ, Nieuwenhuijzen GAP, Veltkamp SC, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JWS, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DAX, Coens C, van Tienhoven G, van Duijnhoven F, Rutgers EJT. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. J Clin Oncol. 2023 Apr

20;41(12):2159-2165. doi: 10.1200/JCO.22.01565. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36383926.

BENNETT,2017. Bennet IC. The Changing Role of Vacuum-assisted Biopsy of the Breast: A New Prototype of Minimally Invasive Breast Surgery. Clin Breast Cancer. 2017 Aug;17(5):323-325. doi: 10.1016/j.clbc.2017.03.001. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28359730.

BERG,2010. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008 May 14;299(18):2151-63. doi: 10.1001/jama.299.18.2151. Erratum in: JAMA. 2010 Apr 21;303(15):1482. PMID: 18477782; PMCID: PMC2718688.

BERGHOLTZ,2020. Bergholtz H., Lien, T.G., Swanson, D.M. *et al.* Contrasting DCIS and invasive breast cancer by subtype suggests basal-like DCIS as distinct lesions. *npj Breast Cancer* 6, 26 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41523-020-0167-x>

BRASIL,2022. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022. 160 p. ISBN 978-65-88517-09-3 (versão impressa)

BJÖRNSTRÖM,2023. Björnström M, Niinikoski L, Arlan K, Meretoja TJ, Ståhls A, Hukkinen K. Vacuum-assisted excision of small breast cancers under ultrasound

guidance. Eur J Radiol. 2023 Oct;167:111049. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.111049. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37611442.

BRODERSEN,2018. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, O'Sullivan JW, Aronson JK, Woloshin S. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. BMJ Evid Based Med. 2018 Feb;23(1):1-3. doi: 10.1136/ebmed-2017-110886. PMID: 29367314.

BROUWER DE KONING,2018. Brouwer de Koning SG, Vrancken Peeters MTFD, Józwiak K, Bhairosing PA, Ruers TJM. Tumor Resection Margin Definitions in Breast-Conserving Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of the Current Literature. Clin Breast Cancer. 2018 Aug;18(4):e595-e600. doi: 10.1016/j.clbc.2018.04.004. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29731404.

BUCHHOLZ,2014. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond ME, Lyman GH, Mason G, Newman LA. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1502-6. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1572. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24711553.

CONCIN,2017. Concin H, Nagel G. Preventing overdiagnosis in mammography screening - a public health perspective. Horm Mol Biol Clin Investig. 2017 Dec 16;32(1):/j/hmbci.2017.32.issue-1/hmbci-2017-0040/hmbci-2017-0040.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0040. PMID: 29252194.

DE ALCANTARA,2011. De Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing

surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol*. 2011 Oct;18(11)

DE AZAMBUJA,2007. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007 May 21;96(10):1504-13. doi: 10.1038/sj.bjc.6603756. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17453008; PMCID: PMC2359936. 22. doi: 10.1245/s10434-011-1974-y. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21847697.

DOOLEY,2010. Dooley WC, Vargas HI, Fenn AJ, Tomaselli MB, Harness JK. Focused microwave thermotherapy for preoperative treatment of invasive breast cancer: a review of clinical studies. *Ann Surg Oncol*. 2010 Apr;17(4):1076-93. doi: 10.1245/s10434-009-0872-z. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20033319.

D'ORSI,2013. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA, American College of Radiology; 2013

DUFFY,2005. Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, Vitak B, Bjurstam N, Björneld L, Myles JP, Warwick J. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(6):258-65. doi: 10.1186/bcr1354. Epub 2005 Nov 10. PMID: 16457701; PMCID: PMC1410738.

ELSHOF,2015. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, van Leeuwen-Stok AE, Skinner VP, Dif N, Pijnappel RM, Bijker N, Rutgers EJ, Wesseling J. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The

FERNANDEZ-PACHECO,2023. Fernandez-Pacheco M, Ortmann O, Ignatov A, Inwald EC. Does cavity margin shaving reduce residual tumor and re-excision rates? A systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2023 Apr;307(4):1295-1309. doi: 10.1007/s00404-022-06512-5. Epub 2022 May 20. PMID: 35593951; PMCID: PMC10023760.

FINE,2021. Fine RE, Gilmore RC, Dietz JR, Boolbol SK, Berry MP, Han LK, Kenler AS, Sabel M, Tomkovich KR, VanderWalde NA, Chen M, Columbus KS, Curcio LD, Feldman SM, Gold L, Hernandez L, Manahan ER, Seedman SA, Vaidya RP, Sevrukov AB, Aoun HD, Hicks RD, Simmons RM. Cryoablation Without Excision for Low-Risk Early-Stage Breast Cancer: 3-Year Interim Analysis of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence in the ICE3 Trial. Ann Surg Oncol. 2021 Oct;28(10):5525-5534. doi: 10.1245/s10434-021-10501-4. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34392462.

FISHER,2002. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002 Aug 22;347(8):567-75. doi: 10.1056/NEJMoa020128. PMID: 12192016.

FISHER,2002. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total

mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1233-41. doi: 10.1056/NEJMoa022152. PMID: 12393820.

FOCKE,2016. Focke CM, van Diest PJ, Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. Breast Cancer Res Treat. 2016 Sep;159(2):257-63. doi: 10.1007/s10549-016-3950-5. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27558625.

FRANZOI,2019. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, Barrios C, Cronemberger E, Queiroz GS, Cordeiro de Lima V, Júnior RF, Couto J, Emerenciano K, Resende H, Crocamo S, Reinert T, Van Eyli B, Nerón Y, Dybal V, Lazaretti N, de Cassia Costamillan R, Pinto de Andrade DA, Mathias C, Vacaro GZ, Borges G, Morelle A, Filho CAS, Mano M, Liedke PER. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). J Glob Oncol. 2019 Nov;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00263. PMID: 31730380; PMCID: PMC6882517.

FROST,2024. Cryoablation of Small Breast Tumors in Early Stage Breast Cancer (FROST). Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01992250>. Acesso em 31 de Março de 2024.

GENTILINI, 2023. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, Luini A, Viale G, Cassano E, Peradze N, Toesca A, Massari G, Sacchini V, Munzone E, Leonardi MC, Cattadori F, Di Micco R, Esposito E, Sgarella A, Cattaneo S, Busani M, Dessena M, Bianchi A, Cretella E, Ripoll Orts F, Mueller M, Tinterri C,

Chahuan Manzur BJ, Benedetto C, Veronesi P; SOUND Trial Group. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Nov 1;9(11):1557-1564. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3759. PMID: 37733364; PMCID: PMC10514873.

GIULIANO,2017. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470. PMID: 28898379; PMCID: PMC5672806.

GOLD,1990. Gold RH, Bassett LW, Widoff BE. Highlights from the history of mammography. *Radiographics.* 1990 Nov;10(6):1111-31. doi: 10.1148/radiographics.10.6.2259767. PMID: 2259767.

GOLDHIRSCH,2009. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1319-29. doi: 10.1093/annonc/mdp322. Epub 2009 Jun 17. PMID: 19535820; PMCID: PMC2720818.

HARBECK,2019. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019 Sep 23;5(1):66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2. PMID: 31548545.

HERMANN,1978. Hermann RE, Steiger E. Modified radical mastectomy. Surg Clin North Am. 1978 Aug;58(4):743-54. doi: 10.1016/s0039-6109(16)41586-0. PMID: 356297.

HOLMES,2023. Holmes D, Iyengar G. Breast Cancer Cryoablation in the Multidisciplinary Setting: Practical Guidelines for Patients and Physicians. Life (Basel). 2023 Aug 16;13(8):1756. doi: 10.3390/life13081756. PMID: 37629613; PMCID: PMC10456083.

HOUSSAMI,2010. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, Solin LJ. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer. 2010 Dec;46(18):3219-32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.043. PMID: 20817513.

HUINA,2022. Huina Zhang, Hani Katerji, Bradley M Turner, David G Hicks, HER2-Low Breast Cancers: New Opportunities and Challenges, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 157, Issue 3, March 2022, Pages 328–336, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab117>

HWANG,2019. Hwang ES, Hyslop T, Lynch T, Frank E, Pinto D, Basila D, Collyar D, Bennett A, Kaplan C, Rosenberg S, Thompson A, Weiss A, Partridge A. The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III

randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). BMJ Open. 2019 Mar 12;9(3):e026797. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026797. PMID: 30862637; PMCID: PMC6429899.

INCA,2024. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Mortalidade. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade> Acesso em 6 de fevereiro de 2024.

JORGENSEN,2009. Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. 2009. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK78523/>

LAUBY-SECRETAN,2015. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2353-8. doi: 10.1056/NEJMSr1504363. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26039523.

LEE,2019. Lee JM, Arao RF, Sprague BL, Kerlikowske K, Lehman CD, Smith RA, Henderson LM, Rauscher GH, Miglioretti DL. Performance of Screening Ultrasonography as an Adjunct to Screening Mammography in Women Across the Spectrum of Breast Cancer Risk. JAMA Intern Med. 2019 May 1;179(5):658-667. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.8372. Erratum in: JAMA Intern Med. 2019 Apr 29;: PMID: 30882843; PMCID: PMC6503561.

LORD,2015. LORD study. Eur J Cancer. 2015 Aug;51(12):1497-510. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.008. Epub 2015 May 26. PMID: 26025767.

MACTIER,2024. Mactier M, McIntosh SA, Sharma N. Minimally invasive treatment of early, good prognosis breast cancer-is this feasible? Br J Radiol. 2024 Feb 3:tqae028. doi: 10.1093/bjr/tqae028. Epub ahead of print. PMID: 38310343.

MANSILLA-POLO,2021. Mansilla-Pollo M, Ruiz-Merino G, Marín-Rodríguez P, Iborra-Lacal E, Guzmán-Aroca F, M Servet Pérez de Lema C, Marín-Hernández C, Polo-García L, Piñero-Madróna A. Cavity shaving for invasive breast cancer conservative surgery: Reduced specimen volume and margin positive rates. Surg Oncol. 2021 Sep;38:101632. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101632. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34274752.

MAURI,2017. Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo G, Sardanelli F. Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2017 Aug;27(8):3199-3210. doi: 10.1007/s00330-016-4668-9. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28050693.

MCMAHON,2020. McMahon MA, Haigh I, Chen Y, Millican-Slater RA, Sharma N. Role of vacuum assisted excision in minimising overtreatment of ductal atypias. Eur J Radiol. 2020 Oct;131:109258. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109258. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32919262.

MIGOWSKI,2018. Migowski A, Silva GAE, Dias MBK, Diz MDPE, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. II - New

national recommendations, main evidence, and controversies. *Cad Saude Publica*. 2018 Jun 21;34(6):e00074817. English, Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00074817. PMID: 29947654.

MORGAN,2019. Morgan J, Potter S, Sharma N, McIntosh SA; SMALL Trial Management Group; Coles CE, Dodwell D, Elder K, Gaunt C, Lyburn ID, McIntosh SA, Morgan J, Paramasivan S, Pinder S, Pirrie S, Potter S, Rea D, Roberts T, Sharma N, Stobart H, Taylor-Phillips S, Wallis M, Wilcox M. The SMALL Trial: A Big Change for Small Breast Cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019 Sep;31(9):659-663. doi: 10.1016/j.clon.2019.05.008. Epub 2019 May 31. PMID: 31160130.

MOHAMEDAHMED,2021. Mohamedahmed AYY, Zaman S, Srinivasan A, Peterknecht E, Saeed S Mohammed S, AlBendary M, Alnzaer AA, Elsamani K. Do we need to routinely perform cavity shaving with breast-conserving surgery for breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2021 Mar;36:7-14. doi: 10.1016/j.suronc.2020.11.003. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33271465.

NCCN,2024. NCCN Guidelines Version 2.2024. Breast Cancer. 2024 National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

NGUYEN,2014. Nguyen T, Hattery E, Khatri VP. Radiofrequency ablation and breast cancer: a review. *Gland Surg*. 2014 May;3(2):128-35. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.03.05. PMID: 25083506; PMCID: PMC4115759.

NICE,2006. Biópsia de excisão assistida a vácuo guiada por imagem de lesões benignas da mama, orientação de procedimentos intervencionistas, Nice National Institute for Health and Care Excellence, 22 de Fevereiro de 2006.

NOLAN,2023. Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell*. 2023 Apr 13;186(8):1708-1728. doi: 10.1016/j.cell.2023.01.040. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36931265.

OLLILA,2018. Ollila DW, Hwang ES, Brenin DR, Kuerer HM, Yao K, Feldman S. The Changing Paradigms for Breast Cancer Surgery: Performing Fewer and Less-Invasive Operations. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(10):2807-2812. doi: 10.1245/s10434-018-6618-z. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29968033.

PARK,2017. Park JW, Ko KH, Kim EK, Kuzmiak CM, Jung HK. Non-mass breast lesions on ultrasound: final outcomes and predictors of malignancy. *Acta Radiol*. 2017 Sep;58(9):1054-1060. doi: 10.1177/0284185116683574. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28114809.

PEROU,2000. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093. PMID: 10963602.

PETIT JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, Didier F, Martella S, Rietjens M, Garusi C, DeLorenzi F, Gatti G, Leon ME, Casadio C. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of

mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Mar;96(1):47-51. doi: 10.1007/s10549-005-9033-7. Epub 2005 Oct 27. PMID: 16261402.

PILEWSKIE,2016. Pilewskie M, Olcese C, Patil S, Van Zee KJ. Women with Low-Risk DCIS Eligible for the LORIS Trial After Complete Surgical Excision: How Low Is Their Risk After Standard Therapy? *Ann Surg Oncol.* 2016 Dec;23(13):4253-4261. doi: 10.1245/s10434-016-5595-3. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27766556; PMCID: PMC5167359.

PINDER,2018. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, Pain S, Wilkinson L, Sharma N. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clin Radiol.* 2018 Aug;73(8):682-692. doi: 10.1016/j.crad.2018.04.004. PMID: 29773220.

RAJAN,2024. Rajan KK, Fairhurst K, Birkbeck B, Novintan S, Wilson R, Savović J, Holcombe C, Potter S. Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis. *BJS Open.* 2024 May 8;8(3):zrae040. doi: 10.1093/bjsopen/zrae040. PMID: 38758563; PMCID: PMC11100524.

REGEN-TUERO,2021. Regen-Tuero HC, Ward RC, Sikov WM, Littrup PJ. Cryoablation and Immunotherapy for Breast Cancer: Overview and Rationale for Combined Therapy. *Radiol Imaging Cancer.* 2021 Feb 26;3(2):e200134. doi: 10.1148/rycan.2021200134. PMID: 33817653; PMCID: PMC8011444.

ROKNSHARIFI,2021. Roknsharifi S, Wattamwar K, Fishman MDC, Ward RC, Ford K, Faintuch S, Joshi S, Dialani V. Image-guided Microinvasive Percutaneous Treatment of Breast Lesions: Where Do We Stand? Radiographics. 2021 Jul-Aug;41(4):945-966. doi: 10.1148/rg.2021200156. PMID: 34197250.

SAGARA,2015. Sagara Y, Mallory MA, Wong S, Aydogan F, DeSantis S, Barry WT, Golshan M. Survival Benefit of Breast Surgery for Low-Grade Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Cohort Study. JAMA Surg. 2015 Aug;150(8):739-45. doi: 10.1001/jamasurg.2015.0876. Erratum in: JAMA Surg. 2015 Aug;150(8):820. PMID: 26039049.

SANDERINK,2022. Sanderink W, Mann R, 45 (PB-045) Poster - MINIVAB trial: Minimally invasive breast cancer excision using vacuum assisted biopsy under ultrasound guidance. European Journal of Cancer. 2022 175(Supplement 1):S15. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(22\)01383-1](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(22)01383-1).

SLAMON,2011. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383. PMID: 21991949; PMCID: PMC3268553.

SMITH,2019. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current

American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(3).

SMOLARZ,2022. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer- Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel)*. 2022 May 23;14(10):2569. doi: 10.3390/cancers14102569. PMID: 35626173; PMCID: PMC9139759.

SRIVASTAVA,2019. Srivastava S, Koay EJ, Borowsky AD, De Marzo AM, Ghosh S, Wagner PD, Kramer BS. Cancer overdiagnosis: a biological challenge and clinical dilemma. *Nat Rev Cancer*. 2019 Jun;19(6):349-358. doi: 10.1038/s41568-019-0142-8. PMID: 31024081; PMCID: PMC8819710.

SUNG,2020. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3).

TABAR,1989. Tábar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health*. 1989 Jun;43(2):107-14. doi: 10.1136/jech.43.2.107. PMID: 2512366; PMCID: PMC1052811.

TABAR,2011. Tábar L, Vitak B, Chen THH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two- county trial: Impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260(3)

ULITI,2012. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, Paci E; EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:42-56. doi: 10.1258/jms.2012.012082. PMID: 22972810.

URBAN,2011. Urban C, Lima R, Schunemann E, Spautz C, Rabinovich I, Anselmi K. Oncoplastic principles in breast conserving surgery. *Breast*. 2011 Oct;20 Suppl 3:S92-5. doi: 10.1016/S0960-9776(11)70302-2. PMID: 22015301.

URBAN,2023. Urban LABD, Chlala LF, Paula IB, Bauab SP, Schaefer MB, Oliveira ALK et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. *Radiol Bras*. 2023 Jul/Ago;56(4):207–214.

VALADARES,2023. Valadares CN, Couto HL, Soares AN, Toppa PH, Ricardo BP, McIntosh SA, Sharma N, Resende V. Potential role of vacuum-assisted procedures in resecting breast cancers and highlighting selection criteria to support future trials. *Front Oncol*. 2023 Sep 21;13:1239574. doi: 10.3389/fonc.2023.1239574. PMID: 37810980; PMCID: PMC10552518.

VAN DE VOORT,2021. Van de Voort EMF, Struik GM, Birnie E, Moelker A, Verhoef C, Klem TMAL. Thermal Ablation as an Alternative for Surgical Resection of Small ($\leq$ 2 cm) Breast Cancers: A Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2021 Dec;21(6):e715-e730. doi: 10.1016/j.clbc.2021.03.004. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33840627.

VERONESI,2012. Veronesi U, Stafyla V, Luini A, Veronesi P. Breast cancer: from "maximum tolerable" to "minimum effective" treatment. *Front Oncol.* 2012 Oct 8;2:125. doi: 10.3389/fonc.2012.00125. PMID: 23061042; PMCID: PMC3465814.

VOS,2017. Vos EL, Siesling S, Baaijens MHA, Verhoef C, Jager A, Voogd AC, Koppert LB. Omitting re-excision for focally positive margins after breast-conserving surgery does not impair disease-free and overall survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul;164(1):157-167. doi: 10.1007/s10549-017-4232-6. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28389735; PMCID: PMC5487695.

WAKS,2019. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019 Jan 22;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. PMID: 30667505.

WALLIS,2017. Wallis MG. How do we manage overdiagnosis/overtreatment in breast screening? *Clin Radiol.* 2018 Apr;73(4):372-380. doi: 10.1016/j.crad.2017.09.016. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29174412.

WELCH,2016. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13;375(15):1438-1447. doi: 10.1056/NEJMoa1600249. PMID: 27732805.

WHITWORTH,2019. Whitworth P, Schonholz S, Phillips R, Robertson Y, Ruiz A, Winchester S, Graham C, Simpson J, Wernecke C. Minimally Invasive Intact Excision of High-Risk Breast Lesions and Small Breast Cancers: The Intact Percutaneous Excision (IPEX) Registry. *Ann Surg Oncol.* 2019 Apr;26(4):954-960. doi: 10.1245/s10434-019-07212-2. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30756327.

WHO,2019. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours. Lyon (France): International Agency for Research Cancer; 2019. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol 2. <https://publications.iarc.fr/581>

WILD,1952. Wild J J, and J M REID. Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. *Science (New York, N.Y.)* 1952 vol. 115,2983 (1952): 226-30. doi:10.1126/science.115.2983.226

WRIGHT,2021. Wright JL, Rahbar H, Obeng-Gyasi S, Carlos R, Tjoe J, Wolff AC. Overcoming Barriers in Ductal Carcinoma In Situ Management: From Overtreatment to Optimal Treatment. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):225-230. doi: 10.1200/JCO.21.01674. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34813345; PMCID: PMC8760161.

7. Anexos

CENTRO UNIVERSITÁRIO
FIPMOC (UNIFIPMOC)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Excisão assistida à vácuo de lesões com potencial de malignidade incerta. Análise retrospectiva de uma série de casos.

Pesquisador: Bertha Coelho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42924921.0.0000.5109

Instituição Proponente: Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.565.422

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "apresentação do projeto", "objetivo da pesquisa" e "avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do arquivo Informações básicas da pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO) e /ou projeto detalhado que foi anexado à plataforma. Trata-se de transversal, retrospectivo, que será realizado através da análise de prontuários de pacientes submetidos a VAE (excisão completa à vácuo), que foram assistidos pelas Clínicas REDIMASTO- Belo Horizonte e Clínica MASTER-Montes Claros, no período de 01/01/2017 a 01/10/2020 , com diagnóstico de lesões com potencial de malignidade incerto (B3). A autora descreve que estudo de tecnologias capazes de reduzir a morbidade e custos da propedêutica e tratamentos de lesões mamárias malignas e benignas é fundamental, visto que a maior parte de cirurgias para investigação de tais lesões, mostram ter histologia benigna. Medidas para diminuir o impacto do rastreamento nas mulheres, com propedêutica e tratamentos menos agressivos que gerem menor morbidade, bem como melhorar as taxas de falso negativo pelas biópsias por agulha, são foco de diversos trabalhos nacionais e internacionais.

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta como objetivo primário:

Avaliar a incidência dos diversos diagnósticos patológicos das lesões de potencial maligno incerto na excisão à vácuo-assistida.

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina, 80

Bairro: Ibituruna

CEP: 39.408-007

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3214-7100

Fax: (38)3212-1002

E-mail: dorotheafranca@gmail.com

Continuação do Parecer: 4.565.422

Como objetivos secundários:

Avaliar a incidência de subdiagnóstico em lesões B3 em core-biopsy que foram submetidas a excisão à vácuo-assistida.

Avaliar a incidência concordância diagnóstica e subdiagnóstico entre a excisão à vácuo-assistida e a peça cirúrgica final em casos em que foram indicados cirurgia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme os pesquisadores, o projeto envolve os seguintes riscos e benefícios: A pesquisa descreve que os riscos relacionados à pesquisa estão centrados na perda da confidencialidade dos dados levantados pelos pesquisadores. Para reduzir tal risco, todos os dados coletados serão salvos no banco de dados com referência a número de prontuário, sem identificação do nome da paciente e serão mantidos em planilhas encriptadas, onde somente os pesquisadores envolvidos no projeto terão acesso aos dados.

Quanto aos benefícios, o estudo tem o potencial de fornecer dados para comprovar o benefício da VAE como primeiro procedimento em lesões B3, evitando cirurgias desnecessárias com segurança, reduzindo as sequelas físicas e psicológicas da cirurgia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo que contribuirá para o conhecimento e expansão das estratégias na melhoria do rastreio das lesões de potencial maligno incerto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de caráter obrigatório foram apresentados e estão adequados: folha de rosto, termo de dispensa de TCLE, projeto detalhado, carta de anuência.

Recomendações:

Vide campo “conclusões ou pendências e lista de inadequações”

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina, 80

Bairro: Ibituruna

CEP: 39.408-007

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3214-7100

Fax: (38)3212-1002

E-mail: dorotheafranca@gmail.com

CENTRO UNIVERSITÁRIO
FIPMOC (UNIFIPMOC)



Continuação do Parecer: 4.565.422

Infraestrutura	PB_Instituicao_redimasto_ass.pdf	27/12/2020 18:32:56	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PB_Instituicao_mater_ass.pdf	27/12/2020 18:32:45	Bertha Coelho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MONTES CLAROS, 01 de Março de 2021

Assinado por:
DOROTHÉA SCHMIDT FRANÇA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina, 80
Bairro: Ibituruna **CEP:** 39.408-007
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3214-7100 **Fax:** (38)3212-1002 **E-mail:** dorotheafranca@gmail.com

Página 04 de 04

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Excisão assistida à vácuo de lesões com potencial de malignidade incerta. Análise retrospectiva de uma série de casos.

Pesquisador: Bertha Coelho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 42924921.0.0000.5109

Instituição Proponente: Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.841.299

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "apresentação do projeto", "objetivo da pesquisa" e "avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do arquivo Informações básicas da pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO) e /ou projeto detalhado que foi anexado à plataforma. A amostragem tecidual da mama evoluiu desde a década de 70, quando se iniciou o uso da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para obter amostra citológica de nódulos mamários palpáveis, mas que atualmente possui papel diagnóstico limitado(1). A partir de 1990 a biópsia de fragmento "tru cut" ou core-biopsy (CB) foi tomando o lugar da PAAF pois, ao remover fragmentos de tecido, permitiu avaliação histológica e consequentemente maior eficácia diagnóstica, com capacidade de distinguir entre doenças in situ e invasivas no pré-operatório, além do estudo de marcadores imunohistoquímicos, necessário para distinguir entre lesões e direcionar tratamentos (1). Em 1995, um dispositivo para realizar biópsia à vácuo-assistida (VAB) foi desenvolvido por um radiologista em associação com um engenheiro de equipamentos médicos, com o objetivo de aprimorar a biópsia de fragmentos. Tal dispositivo é composto por uma câmara de sucção ligada a um sistema de vácuo, que atrai o tecido da mama para a abertura em uma agulha acoplada, e este tecido é então cortado por um sistema rotativo, sendo o espécime transportado para uma câmara posterior. São removidos vários fragmentos, normalmente sem a necessidade de retirar e reposicionar a agulha, através de uma única punção na pele (2,1). Resultam em um volume de amostra variando de 40 miligramas (mg) até 200 mg ou 300 mg, a

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina,80

Bairro: Ibituruna

CEP: 39.408-007

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3214-7100

Fax: (38)3212-1002

E-mail: dorotheafranca@gmail.com

depende do calibre da agulha. A VAB possui diversas aplicações vantajosas em relação à CB: no contexto de lesões muito pequenas, como nódulos menores que 5 milímetros (mm) ou diminutos agrupamentos de microcalcificações, ambos difíceis de atingir à CB; ao oferecer maior amostragem tecidual, é útil para gerenciar discordâncias entre imagem da lesão e histologia da CB; tem papel na investigação e manejo de lesões com potencial maligno incerto (2,1). Quando, a partir de um mecanismo à vácuo, realiza-se a excisão completa de uma lesão ou retira-se uma quantidade igual ou superior a quatro gramas compatível com uma biópsia cirúrgica “aberta” convencional da se o nome de excisão assistida a vácuo (VAE) (3). O Programa de Rastreamento da Mama do Serviço de Saúde Nacional do Reino Unido - National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) –, classifica as lesões mamárias de acordo com o diagnóstico histológico dado por biópsia de fragmentos, usando a letra “B” seguida de um número de um a cinco, numa escala que compreende lesões histologicamente normais-B1, alterações benignas-B2, lesões de potencial de malignidade indeterminado – B3, lesões suspeitas-B4 e malignas-B5 (4,5). As lesões em que não é possível distinguir definitivamente se são benignas ou malignas são classificadas como B3-com potencial maligno incerto. As lesões B3 compreendem um grupo de diagnósticos histológicos que: 1) têm frequência significativa de associação com carcinoma ductal invasor (CDI) ou carcinoma ductal in situ (CDIS); 2) compreendem lesões heterogêneas em que a área amostrada pela CB, embora benigna, pode não ser representativa de toda a lesão incorrendo no risco de subdiagnóstico (6,7). Este grupo representa de 3% a 12% das CB, e inclui os seguintes diagnósticos histológicos: proliferação epitelial intraductal atípica (AIDEP); neoplasia lobular clássica (LN); atipia epitelial plana (FEA); cicatriz radial (CR) com ou sem atipia epitelial; lesão papilífera (LP) com ou sem atipia epitelial; lesão celular fibroepitelióide, na qual tumor filóides não pode ser excluído; lesões mucocel-like; e uma miscelânea de diagnósticos menos comuns como os de células fusiformes, o adenomioepitelioma, a adenose microglandular, entre outros(6). As lesões B3 são mais frequentemente identificadas devido a alterações à mamografia de rastreamento do que por apresentar sinais clínicos e, possivelmente devido a melhora na eficácia de programas de rastreamento e o aumento da sensibilidade das técnicas de imagem, a frequência destes diagnósticos aumentou. Estas lesões possuem uma taxa de subdiagnóstico variável, que significa a presença de carcinoma in situ ou invasor em espécimes cirúrgicos, com mesma localização que a lesão, após biópsia de fragmento compatível com B3 (4). O risco de subdiagnóstico depende do tipo histológico e da presença ou não de atipia na amostra da biópsia. Por exemplo, para AIDEP, após biópsia com agulha de 14 gauge(G) pode haver upgrade em até 87% das excisões cirúrgicas (6,4). Já para neoplasia lobular clássica, lesão papilar com atipia e lesão papilar sem atipia,

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina,80

Bairro: Ibituruna

CEP: 39.408-007

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3214-7100

Fax: (38)3212-1002

E-mail: dorotheafranca@gmail.com

malignidade é encontrada, respectivamente, em 27%, 36% e menos que 10% das peças cirúrgicas (8,6). Por este motivo, historicamente, diante de CB com diagnóstico de B3, a conduta era a excisão cirúrgica a fim de fornecer amostragem suficiente do achado e ao mesmo tempo tratá-la (2). Porém com o crescimento no uso da biópsia a vácuo, as recomendações para abordagem das lesões B3 vêm sofrendo alterações. Atualmente, para a maioria das lesões de potencial maligno incerto, a excisão completa à vácuo pode ser usada com segurança após a suspeita inicial por CB ou VAB (9,3). As diferenças entre uma VAB ou uma VAE devem ser conhecidas pelo médico assistente, intervencionista e patologista, pois apesar de serem procedimentos que usam o mesmo dispositivo, normalmente o calibre de agulha é diferente e a escolha por uma ou outra técnica pode determinar a necessidade por cirurgia subsequente ou não (3,10). A VAB é considerada procedimento diagnóstico, cujo objetivo é obter amostragem representativa de uma lesão. A proposta da VAE é a excisão da lesão em sua totalidade ou, nos casos de lesões grandes, como área extensa de microcalcificação à mamografia, a VAE deve amostrar a região de tal forma que se equipare a uma cirurgia diagnóstica, ou seja, deve representar pelo menos um terço daquela lesão (6,3). O peso somado dos fragmentos de uma VAE deve ser de aproximadamente quatro gramas (g), enquanto a VAB terá peso menor, determinado pelo calibre da agulha utilizada. Em ambos procedimentos, é recomendada a colocação de um clipe marcador do sítio da biópsia ou excisão, com imagem mamográfica após o procedimento, confirmando sua posição correspondente à lesão (8,6). No caso da necessidade de uma nova intervenção, o clipe irá guiar a adequada localização da intervenção prévia. De acordo com consensos internacionais, a VAE está indicada para as lesões B3 em espécimes de CB ou VAB, não existindo consenso em lesões papilíferas com atipia (pois a arquitetura e extensão da lesão como um todo são necessários para patologista definir o diagnóstico correto), lesões fibroepiteliais com suspeita de tumor filoides (nas quais a avaliação da margem é relevante) e aquelas lesões do grupo “miscelânea” – adenose microglandular, lesão de células fusiformes e adenomioepitelioma (pois devido sua raridade, não se sabe a taxa de upgrade não sendo possível determinar a segurança da VAE) (4,5,10). Em um tempo em que se preocupa não apenas em maximizar o diagnóstico precoce, mas também em minimizar o “overtreatment”, ou sobretratamento, a VAE

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a incidência dos diversos diagnósticos patológicos das lesões B3 submetidas apenas a excisão assistida à vácuo como forma de tratamento

Objetivo Secundário: Determinar a incidência de subdiagnóstico em amostras de core-biopsy, para

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina, 80
Bairro: Ibituruna **CEP:** 39.408-007
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3214-7100 **Fax:** (38)3212-1002 **E-mail:** dorotheafranca@gmail.com

lesões B3, nos casos em que ela foi realizada. Estimar a taxa de evolução para lesão maligna, após seguimento mínimo de dois anos, das lesões B3 submetidas à VAE exclusiva. Comparar os resultados de VAE + margens com as peças cirúrgicas subsequentes. Calcular a acurácia da VAE + margens em realizar a ressecção completa dos tumores de mama

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos relacionados à pesquisa estão centrados na perda da confidencialidade dos dados levantados pelos pesquisadores. Para evitar tal risco, todos os dados coletados serão mantidos em planilhas encriptadas, onde somente os pesquisadores envolvidos no projeto terão acesso aos dados. Risco de desconforto caso seja necessário realizar contato por telefone com a paciente, o que ocorrerá apenas em casos extremos da não recuperação dos resultados anatomopatológicos nos laboratórios. Os resultados se tornarão públicos através de artigos com a identificação das instituições participantes do estudo (Clínica Redimasto, Clínica Mater, UD diagnóstico por imagem, Centro Universitário FIPMoc). O banco de dados ficará sob a responsabilidade dos pesquisadores. O estudo tem o potencial de fornecer dados para comprovar o benefício da VAE como primeiro procedimento em lesões B3, evitando cirurgias desnecessárias com segurança, e nos casos de diagnóstico de carcinoma, poderá sugerir informações que favoreçam o rastreamento percutâneo do câncer de mama, minimizando as sequelas físicas e psicológicas da cirurgia e os efeitos adversos do rastreamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo que contribuirá para o conhecimento e expansão das estratégias na melhoria do rastreio das lesões de potencial maligno incerto.

Foi adicionado novo objetivo: Calcular a acurácia da VAE + margens em realizar a ressecção completa dos tumores de mama. Foi acrescentado na metodologia o UD Diagnóstico por Imagem.

Estando todos dentro dos parâmetros éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Presentes e adequados. Foi elaborado Termo de consentimento Livre e Esclarecido, conforme sugestão, anexo nesta nova submissão, estando adequado.

Recomendações:

Vide campo "conclusões ou pendências e lista de inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações no projeto.

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina, 80

Bairro: Ibituruna

CEP: 39.408-007

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3214-7100

Fax: (38)3212-1002

E-mail: dorotheafranca@gmail.com

**CENTRO UNIVERSITÁRIO
FIPMOC (UNIFIPMOC)**



Continuação do Parecer: 5.841.299

1- Apresentar relatório final da pesquisa, até 30 dias após o término da mesma, por meio da Plataforma Brasil, em "enviar notificação".

2- O CEP- UNIFIPMOC deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes.

3- Caso a pesquisa seja suspensa ou encerrada antes do previsto, o CEP -UNIFIPMoc deverá ser comunicado, estando os motivos expressos no relatório final a ser apresentado.

4 - O TCLE deverá ser obtido em duas vias, uma ficará com o pesquisador e a outra com o participante da pesquisa;

5-Em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS e Resolução 466/12, faz-se obrigatório a rubrica em todas as páginas do TCLE/TALE pelo participante de pesquisa ou responsável legal e, pelo pesquisador.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2023184_E1.pdf	20/11/2022 12:11:52		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_responsabilidade_UD.pdf	20/11/2022 12:11:09	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_concordancia_UD.pdf	20/11/2022 12:10:42	Bertha Coelho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado_nova_submissao.pdf	06/11/2022 14:28:26	Bertha Coelho	Aceito
Projeto Detalhado	TEXTO_projeto_com_destaque_nova	06/11/2022	Bertha Coelho	Aceito

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina, 80

Bairro: Ibituruna

CEP: 39.408-007

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3214-7100

Fax: (38)3212-1002

E-mail: dorotheafranca@gmail.com

CENTRO UNIVERSITÁRIO
FIPMOC (UNIFIPMOC)



Continuação do Parecer: 5.841.299

/ Brochura Investigador	_submissao.pdf	14:26:33	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_recursos_proprios.pdf	31/01/2021 17:03:47	Bertha Coelho	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_assinado.pdf	31/01/2021 17:01:08	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PB_dados_ass.pdf	27/12/2020 18:33:11	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PB_Instituicao_redimasto_ass.pdf	27/12/2020 18:32:56	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PB_Instituicao_mater_ass.pdf	27/12/2020 18:32:45	Bertha Coelho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MONTES CLAROS, 28 de Dezembro de 2022

Assinado por:

DOROTHÉA SCHMIDT FRANÇA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina, 80

Bairro: Ibituruna

CEP: 39.408-007

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3214-7100

Fax: (38)3212-1002

E-mail: dorotheafranca@gmail.com

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Excisão assistida à vácuo de lesões com potencial de malignidade incerta. Análise retrospectiva de uma série de casos.

Pesquisador: Bertha Coelho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 42924921.0.0000.5109

Instituição Proponente: Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.761.371

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo cuja temática central versa sobre a Excisão assistida à vácuo de lesões com potencial de malignidade incerta. A abordagem metodológica refere-se a uma coorte retrospectiva de análise de registros de prontuário, laudos de exames e resultados anatomopatológicos referentes às biópsias de pacientes submetidas à excisão a vácuo-assistida (VAE) com diagnóstico de lesão B3 ou carcinoma. Os autores descrevem que o câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres e a mamografia de rastreamento é o método capaz de reduzir a mortalidade pela doença. Porém possuem aspectos adversos, como o custo, a ansiedade provocada na paciente, falso-positivos, além da identificação de lesões chamadas de “potencial maligno incerto” (ou B3) e o sobrediagnóstico e sobretratamento de cânceres indolentes. Atualmente, a excisão a vácuo vem sendo aplicada no manejo de lesões B3, a fim de evitar a cirurgia e pode ter importância na ressecção de pequenos tumores malignos, que tem como mandatória a cirurgia subsequente.

Objetivo da Pesquisa:

Apresentam como Objetivo primário:

Avaliar a incidência dos diversos diagnósticos patológicos das lesões B3 submetidas apenas a excisão assistida à vácuo como forma de tratamento

Como objetivos secundários:

Determinar a incidência de subdiagnóstico em amostras de core-biopsy, para lesões B3, nos

Endereço: Av. Prof. Aida Mainartina, 80

Bairro: Ibituruna

CEP: 39.408-007

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3214-7100

Fax: (38)3212-1002

E-mail: Josianenat@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 6.761.371

casos em que ela foi realizada.

Estimar a taxa de evolução para lesão maligna, após seguimento mínimo de dois anos, das lesões B3 submetidas à VAE exclusiva.

Comparar os resultados de VAE + margens com as peças cirúrgicas subsequentes.

Calcular a acurácia da VAE + margens em realizar a ressecção completa dos tumores de mama.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos relacionados à pesquisa estão centrados na perda da confidencialidade dos dados levantados pelos pesquisadores. Para evitar tal risco, todos os dados coletados serão mantidos em planilhas encriptadas, onde somente os pesquisadores envolvidos no projeto terão acesso aos dados. Risco de desconforto caso seja necessário realizar contato por telefone com a paciente, o que ocorrerá apenas em casos extremos da não recuperação dos resultados anatomopatológicos nos laboratórios.

Quanto aos benefícios os autores descrevem que o estudo tem o potencial de fornecer dados para comprovar o benefício da VAE como primeiro procedimento em lesões B3, evitando cirurgias desnecessárias com segurança, e nos casos de diagnóstico de carcinoma, poderá sugerir informações que favoreçam o reatamento percutâneo do câncer de mama, minimizando as sequelas físicas e psicológicas da cirurgia e os efeitos adversos do rastreamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo que contribuirá para o conhecimento e expansão das estratégias na melhoria do rastreio das lesões de potencial maligno incerto. O projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil tendo como coordenadora do estudo a Dra. Bertha Andrade Coelho e como pesquisadores assistentes o Dr. Henrique Lima Couto e a Dra. Paula Clarke.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória estão presentes.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações no projeto.

Endereço: Av. Prof. Alda Malnarina, 80
Bairro: Ibituruna CEP: 39.408-007
UF: MG Município: MONTES CLAROS
Telefone: (38)3214-7100 Fax: (38)3212-1002 E-mail: Josianenat@yahoo.com.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO
FIPMOC - UNIFIPMOC**



Continuação do Parecer: 5.761.371

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_232078_2_E2.pdf	10/04/2024 20:15:06		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_responsabilidade_UD.pdf	20/11/2022 12:11:09	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_concordancia_UD.pdf	20/11/2022 12:10:42	Bertha Coelho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado_nova_submissao.pdf	06/11/2022 14:28:26	Bertha Coelho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TEXTO_projeto_com_destaque_nova_submissao.pdf	06/11/2022 14:26:33	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_recursos_proprios.pdf	31/01/2021 17:03:47	Bertha Coelho	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_assinado.pdf	31/01/2021 17:01:08	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PB_dados_ass.pdf	27/12/2020 18:33:11	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PB_Instituicao_redimasto_ass.pdf	27/12/2020 18:32:56	Bertha Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PB_Instituicao_mater_ass.pdf	27/12/2020 18:32:45	Bertha Coelho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Prof. Alda Malnarina, 80
 Bairro: Ibituruna CEP: 39.408-007
 UF: MG Município: MONTES CLAROS
 Telefone: (38)3214-7100 Fax: (38)3212-1002 E-mail: Josianenat@yahoo.com.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO
FIPMOC - UNIFIPMOC



Continuação do Parecer: 6.761.371

MONTES CLAROS, 12 de Abril de 2024

Assinado por:
Josiane Santos Brant Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Prof. Alda Malhartinha, 80
Bairro: Ibituruna CEP: 39.408-007
UF: MG Município: MONTES CLAROS
Telefone: (38)3214-7100 Fax: (38)3212-1002 E-mail: Joslanenat@yahoo.com.br

Página 04 de 04