

Correlação anatomorradiológica de alterações mamárias através de *core biopsy* e punção aspirativa por agulha fina

Andrea Düren Centeno
Radiá dos Santos Koch
Letícia Freurd
Hilton Augusto Koch

Anatomoradiological correlation of breast alterations by means of core biopsy and fine-needle aspiration cytology

Resumo

Durante o período de 8/3/1994 a 13/4/2000 realizaram-se 115 exames de diagnóstico por imagem (mamografia, ultra-sonografia ou ambos) e foram indicados procedimentos intervencionistas em uma clínica de diagnóstico por imagem de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, a Mamorad, através de 44 *core biopsies* e 71 punções aspirativas por agulha fina (PAAF), orientadas por estereotaxia ou ultra-sonografia. De acordo com a classificação do padrão *breast imaging reporting and data system* (Bi-Rads) do American College of Radiology (ACR), 75 lesões foram consideradas *suspeitas* (categoria 4) e 40, *altamente suspeitas* (categoria 5). A histopatologia das *core biopsies* revelou que se tratavam de alterações malignas em 12 casos e benignas em 30; dois casos foram considerados inconclusivos, tendo havido solicitação de confirmação através de biópsia excisional. A citologia das PAAFs mostrou alterações malignas em 23 casos e benignas em 21; 27 casos foram inconclusivos, com solicitação de confirmação histológica. A comparação da classificação dos exames radiológicos com os resultados anatomopatológicos permitiu obter valores de sensibilidade (100%), valor de predição positiva de malignidade (27,94% e 74,35%) e a acurácia (27,94% e 74,35%) das categorias 4 e 5 do Bi-Rads. Além disso, calcularam-se sensibilidade (85,71% e 100%), especificidade (100% e 70%), valor de predição positiva de malignidade (100% e 78,57%) e acurácia (95,45% e 84,1%) das *core biopsies* e PAAFs em relação aos procedimentos cirúrgicos, possibilitando, desta forma, uma análise de desempenho das biópsias. Os dados aferidos estão em consonância com a literatura médica.

Abstract

In the period between March 8th, 1994 and April 13th, 2000, one hundred and fifteen breast imaging examinations (mammography, sonography or both) were performed and further pathological investigation were indicated at Mamorad – Centro de Diagnóstico por Imagem de Porto Alegre-RS – using 44 *core biopsies* and 71 fine-needle aspiration cytology (FNAC) under stereotactic guidance or ultrasonographic control. 75 lesions were considered suspicious (category 4) and 40 were considered highly suspicious (category 5), according to The American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (Bi-Rads) assortment. The histopathological results of the 44 *core biopsies* were malignant in 12 cases and benign in 30 cases; two cases were considered inconclusive and there were request for excisional technique. The results of the 71 FNAC were 21 cases benign and 23 malignant; 27 cases inconclusive and there were request for histological confirmation. A comparison of breast imaging exams rank to pathology results allowed to obtain values of sensitivity (100%), predictive positive value of malignancy (27.94% and 74.35%) and accuracy (27.94% and 74.35%) of four and five Bi-Rads categories. Indeed, it was estimated sensitivity (85.71% and 100%), specificity (100% and 70%), predictive positive values of malignancy (100% and 78.57%) and accuracy (95.45% and 84.1%) of *core biopsies* and FNACs comparing to surgical results, allowing the analysis the designation's accomplishment of each kind of biopsy procedure. The data acquired are according to Medical Literature.

Unitermos

Biópsia de fragmento
por agulha
Punção por agulha fina
Alterações mamárias

Key words

Core biopsy
Needle biopsy
Breast abnormalities

Aceito para publicação em outubro de 2003.

Mamorad – Instituto de Diagnóstico por Imagem, Porto Alegre-RS.

Introdução

A mamografia tem como objetivo primário a detecção do câncer da mama clinicamente oculto num estágio precoce em mulheres acima de 40 anos⁽²⁵⁾. Por esta razão, seu papel como exame de rastreamento é de suma importância. A ultra-sonografia mamária funciona como uma técnica de rastreamento secundário de pacientes com mamas radiograficamente densas. É utilizada para a avaliação de pacientes mais jovens, servindo como complemento diagnóstico de lesões que não apresentam expressão radiológica e/ou elucidativa de sua natureza sólida ou cística^(4, 20, 25, 28).

O processo de rastreamento e o advento da mamografia de alta resolução trouxeram um aumento de detecção de vários tipos de alterações, muitas das quais não-provenientes do câncer⁽²⁵⁾. Deste modo, houve um acréscimo no número de indicações de realização de biópsias para a confirmação da natureza das mesmas. A mama é um órgão seguro para a realização de biópsias. Após um procedimento com resultado benigno, ela, via de regra, não apresenta alteração de cicatrização permanente que prejudique a interpretação de mamografias futuras. E, à medida que as abordagens cirúrgicas amplas fossem evitadas, haveria uma contenção de gastos⁽²⁵⁾.

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um procedimento atraumático, porém trata-se de técnica altamente dependente da habilidade do profissional que a executa, com alto índice de aspirações insatisfatórias (20% a 30%)⁽²¹⁾.

A *core biopsy* utiliza molas ou sistemas de corte-sucção, sendo uma técnica mais mecânica e menos dependente do operador. Entretanto apresenta maior risco de sangramento⁽²⁵⁾. Por tratar-se de material histológico, a presença de invasão pode ser determinada pela biópsia, embora a neoplasia invasiva não possa ser excluída caso a mesma revele câncer *in situ*⁽²⁵⁾.

O objetivo do estudo é determinar a sensibilidade, o valor de predição positiva de malignidade e a acurácia das categorias 4 e 5 do padrão de classificação *breast imaging reporting and data system* (Bi-Rads)⁽⁹⁾ numa clínica de radiologia, de acordo com os resultados anatomopatológicos. Além disso, calculou-se sensibilidade, especificidade, valor de predição positiva de malignidade e acurácia dos procedimentos de biópsia em relação aos resultados cirúrgicos, permitindo uma análise do desempenho das PAAFs e das *core biopsies*.

Material e método

Foi realizado estudo transversal baseado em dados secundários entre 115 pacientes que procuraram uma clínica de diagnóstico por imagem para rastreamento ou

diagnóstico de sintoma ou alteração existente (detectada por parte do paciente e/ou do médico-assistente), no período de 8/3/1994 a 13/4/2000.

Entre os pacientes, havia um homem e 114 mulheres. Deste total, 75 eram assintomáticos; 37, sintomáticos; e três não apresentavam sintomas, mas tinham história pessoal de câncer da mama.

As mamografias foram realizadas em equipamentos (modelos 600T e DMR) da marca General Electric, com filmes apropriados para a realização das mesmas. As ultra-sonografias foram feitas por equipamentos da marca Aloka, com transdutores de 7,5MHz.

Foi utilizado o sistema de classificação Bi-Rads⁽⁹⁾ para descrição e categorização dos exames de imagem. Um grupo de seis médicos efetuou a interpretação e a categorização dos exames de imagem em sistema de dupla leitura.

Foram alocados para o estudo os casos considerados *suspeitos* e *altamente suspeitos* (categorias 4 e 5 do Bi-Rads). Estes foram submetidos a procedimentos para confirmação patológica através de *core biopsy* e PAAF guiadas por ultra-sonografia ou estereotaxia.

As *core biopsies* foram realizadas com pistola de Bard Magnum próprias e agulhas calibres 11 a 14mm; os filetes foram preparados e analisados como amostras histológicas.

A maioria das PAAFs foi realizada com agulhas calibre 22 *gauges*. As células aspiradas foram espalhadas numa lâmina e fixadas com formalina para a interpretação.

Foram excluídos os pacientes que procuraram a clínica para a realização de estereotaxia ou para a confirmação diagnóstica, portanto já categorizados; os que foram diretamente à cirurgia, por não terem realizado a biópsia; e os que, apesar de terem se submetido à biópsia, não foram categorizados como 4 e 5 pela classificação Bi-Rads⁽⁷⁾. Um mesmo médico-patologista interpretou os resultados da citologia e da histologia das lesões biopsiadas. A confirmação do resultado da cirurgia, quando esta se realizou, foi feita pelo médico-assistente.

O intervalo de confiança de 95% foi calculado para o valor preditivo populacional.

Resultados

A idade dos pacientes variou entre 15 e 83 anos (**Tabela 1**), sendo que a faixa etária de maior frequência foi entre 41 e 50 anos. A média de idade deste estudo foi de 52,3 anos.

Dos 115 pacientes, 114 (99,13%) eram mulheres e um (0,86%), homem. Setenta e cinco (65,21%) apresentavam-se assintomáticos; 37 (32,17%) possuíam sintomas que consistiam em nódulos, dor, adensamento, retração cutânea ou na combinação de alguns destes; e

Tabela 1 – Número de pacientes e sua distribuição de acordo com a faixa etária

Faixa etária (em anos)	Número de pacientes
< 30	1
31 a 40	8
41 a 50	45
51 a 60	27
61 a 70	17
71 a 80	6
> 80	1
Total	115

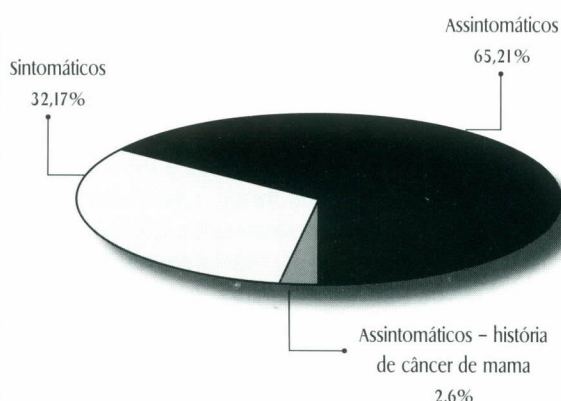


Figura 1: Os pacientes e a sintomatologia apresentada (total = 115 pacientes)

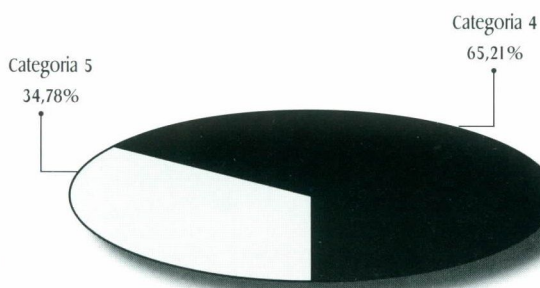


Figura 2: Os pacientes e sua categorização pelo Bi-Rads

três (2,6%) estavam assintomáticos, mas tinham história prévia de câncer da mama (**Figura 1**).

De acordo com a classificação Bi-Rads, as lesões foram consideradas *suspeitas* (categoria 4) em 75 pacientes (65,21%) e *altamente suspeitas* (categoria 5) em 40 (34,78%) (**Figura 2**).

Os procedimentos dividiram-se em *core biopsy* (44 pacientes) e PAAF (71 pacientes).

Em relação aos pacientes que foram submetidos à primeira, houve diagnóstico positivo para malignidade em 12 casos (27,27%) e para benignidade em 30 casos (68,18%), sendo que em dois destes (6,66%) a cirurgia confirmou tratar-se de neoplasia maligna (dois falsos negativos). Dois casos (4,54%) foram considerados inconclusivos e a biópsia excisional revelou um caso benigno (50%) e um maligno (50%) (**Figura 3**).

Setenta e um pacientes (61,73%) realizaram PAAF (**Figura 4**). Houve diagnóstico de malignidade em 23

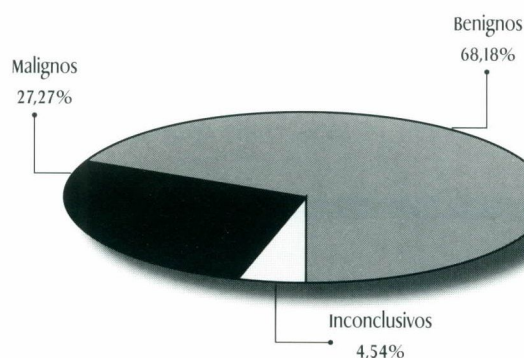


Figura 3: Pacientes submetidos a core biopsy (total = 44 core biopsies)

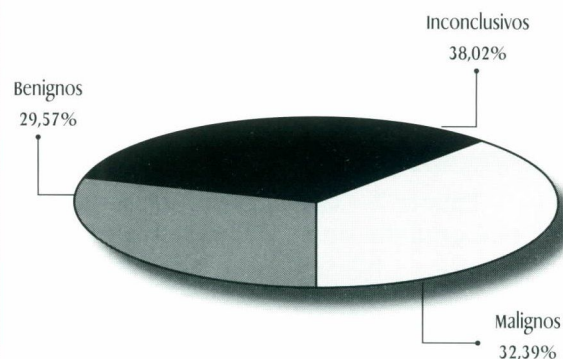


Figura 4: Pacientes submetidos a PAAF (total = 71 PAAFs)

(32,39%) e de benignidade em 21 (29,57%). Em 27 casos (38,02%), os resultados foram considerados inconclusivos e foi indicada confirmação histológica. Neste grupo, constatou-se neoplasia maligna em dez (37,03%) e outras alterações em nove (33,33%), sendo que oito pacientes (29,62%) não realizaram a confirmação histológica (**Figura 5**).

Foram 48 (41,73%) casos positivos para malignidade de (**Tabela 2**). Destes, 19 (39,58%) foram classificados como *suspeitos* – Bi-Rads, categoria 4 – e 29 (60,41%) como *altamente suspeitos* – Bi-Rads, categoria 5. A apresentação clínica dos casos positivos para malignidade foi a seguinte: 25 (52,08%) estavam assintomáticos; 18 (37,5%) apresentavam um ou mais nódulos; dois (4,16%) apresentavam nódulo e retração cutânea; um (2,08%), dor e adensamento mamário; um (2,08%), dor, adensamento mamário e retração cutânea; e um (2,08%) apresentava-se assintomático, mas tinha história pessoal de câncer da mama.

A apresentação radiológica dos casos de câncer da mama foi a que se segue (**Figura 6**): 25 (52,08%) como um ou mais nódulos; cinco (10,41%) como microcalcificações; nove (18,75%) como um ou mais nódulos e microcalcificações; três (6,25%) como densidade assimétrica à mamografia e um ou mais nódulos à ultra-sonografia; dois (4,16%) como densidade assimétrica,

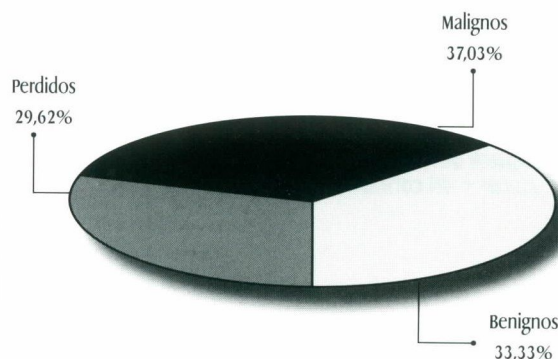


Figura 5: Seguimento dos casos em que a PAAF foi inconclusiva (Total = 27 PAAFs inconclusivas)

Tabela 2 – Casos positivos para malignidade de acordo com o Bi-Rads

	Malignos	Benignos	Total
Categoria 4	19	49	68
Categoria 5	29	10	39
Total	48	59	107

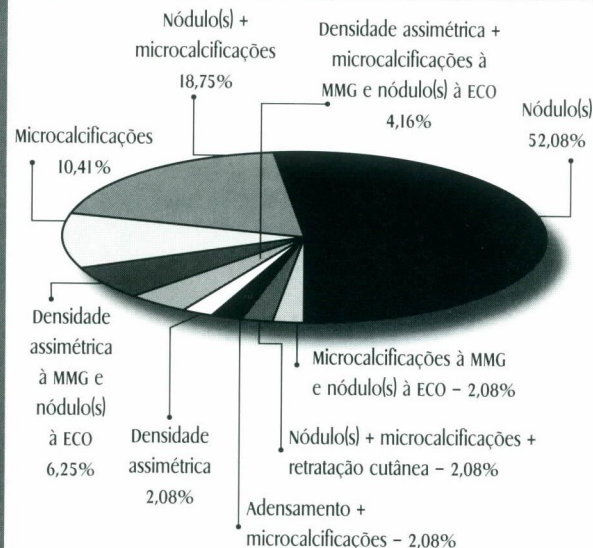


Figura 6: Casos de câncer de mama e sua apresentação imagiológica (total = 48 casos)

microcalcificações à mamografia e um ou mais nódulos à ultra-sonografia; um (2,08%) como densidade assimétrica; um (2,08%) como adensamento e microcalcificações; um (2,08%) como um ou mais nódulos, microcalcificações e retração cutânea; e um (2,08%) como microcalcificações à mamografia e um ou mais nódulos à ultra-sonografia.

A partir destes dados foram construídas duas tabelas 2x2 e colocados os números de casos verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falso negativos para PAAF e *core biopsy*. Excluíram-se dos cálculos os oito casos que não foram submetidos à biópsia excisional para confirmação histopatológica (**Tabelas 3 e 4**).

Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor de predição positiva para malignidade (VPP) e a acurácia para PAAF e *core biopsy*. Os valores obtidos no estudo podem ser observados na **Tabela 5**.

Também foram calculados a sensibilidade, o VPP e a acurácia das categorias radiológicas 4 e 5 em comparação com os dados de confirmação histopatológica (**Tabelas 6 e 7**).

Tabela 3 – Índice de acerto diagnóstico das PAAFs

Biópsia excisional – confirmação histopatológica			
		Maligno	Benigno
PAAF	Maligno	33	9
	Benigno	0	21
Total		33	30

Tabela 4 – Índice de acerto diagnóstico das *core biopsies*

Biópsia excisional – confirmação histopatológica			
		Maligno	Benigno
<i>Core biopsy</i>	Maligno	12	0
	Benigno	2	30
Total		14	30

de idade foi de 52,3 anos. Apenas um homem (um caso *versus* 114) foi incluído no estudo, o que corrobora a afirmação de que as lesões de mama ocorrem em mulheres na grande maioria das vezes⁽¹⁶⁾. A maior parte dos pacientes alocados para o estudo (75%-65,21%) encontrava-se assintomática e, portanto, realizava mamografia de rotina.

Dos 48 pacientes que tiveram lesões positivas para malignidade, 25 (52,08%) apresentaram-se assintomáticos, o que confirma a importância da mamografia de rotina na detecção de alterações que ainda não seriam percebidas ao exame clínico^(8, 16).

A maioria dos casos de câncer da mama apresentou-se, sob o ponto de vista radiológico, como um ou mais nódulos (25 casos – 52,08%), dado este que condiz com a literatura médica^(8, 16).

Do total, 75 casos foram considerados *suspeitos* e 40, *altamente suspeitos* (Bi-Rads, categorias 4 e 5). Entre os casos da categoria 4, 19 apresentaram resultado anatomopatológico positivo para malignidade, o mesmo ocorrendo para 29 casos da categoria 5, o que confere acurácia e VPP de 27,94% e 74,35%, respectivamente, para os casos *suspeitos* e *altamente suspeitos*. Estes dados vêm ao encontro da indicação de prosseguimento de investigação para estas duas categorias^(6, 7, 45) e da tomada de decisão apropriada para os casos cujas lesões são categorizadas como 5^(9, 16).

A respeito das *core biopsies*, em quatro dos 44 casos foi indicada a realização de biópsia excisional, dois com diagnóstico diferente do previsto e os outros dois por apresentarem resultado inconclusivo. Sobre estes, a principal razão aventada para tal resultado foi a não-produção de material adequado. A biópsia excisional revelou um caso positivo e um negativo para malignidade. Com relação aos casos discordantes do previsto, a biópsia excisional revelou tratar-se de neoplasia maligna em ambos, gerando dois casos falsos negativos, pois o resultado da *core biopsy* nestes mostrava alterações benignas. Os casos em que a *core* não realizou o diagnóstico adequado podem ser justificados pela não-excursão da pistola no local de interesse, ou seja, a agulha não atingiu a lesão. Um percentual semelhante de falsos negativos foi encontrado por Canella *et al.*⁽⁸⁾, Givold *et al.*⁽¹⁸⁾ e Parker *et al.*^(36, 37). Não houve relato de casos falsos positivos neste estudo, o que comprova a confiabilidade deste procedimento no diagnóstico das neoplasias mamárias. Tais resultados também não ocorreram em trabalhos publicados por Canella *et al.*⁽⁸⁾ e por Parker *et al.*^(36, 37). A *core biopsy* foi capaz de diagnosticar 12 das 15 neoplasias malignas indicadas através da realização desta modalidade de biópsia. A comparação destes resultados com os obtidos nas abordagens cirúrgicas permitiu alcançar valores de sensibilidade de 85,71%, especificidade de 100% e VPP para malignidade de 100%. Estes percentuais reproduzem os resultados encontrados na literatura e são semelhantes aos de Canella *et al.*⁽⁸⁾ e Givold *et al.*⁽¹⁸⁾. A acurácia deste método diag-

Tabela 5 – Análise de desempenho das biópsias

	PAAF	<i>Core biopsy</i>
Sensibilidade (%)	100	85,71
Especificidade (%)	70	100
VPP (%)	78,57	100
Acurácia (%)	84,1	95,45

$p < 0,05$.

Tabela 6 – Acurácia na determinação de malignidade da categoria 4 do Bi-Rads

Categoria 4 (Bi-Rads)	
Sensibilidade (%)	100
VPP (%)	27,94
Acurácia (%)	27,94

Tabela 7 – Acurácia na determinação de malignidade da categoria 5 do Bi-Rads

Categoria 5 (Bi-Rads)	
Sensibilidade (%)	100
VPP (%)	74,35
Acurácia (%)	74,35

Discussão

A faixa etária de maior predominância no estudo foi de 41 a 50 anos (45 dos 115 casos), sendo que a média

nóstico foi de 94,1%, o que indica o grau de concordância entre a *core biopsy* e a biópsia excisional. Este resultado é semelhante ao encontrado por Canella *et al.*⁽⁸⁾, Givold *et al.*⁽¹⁸⁾ e Parker *et al.*^(36, 37). A respeito das PAAFs, em 27 (38,02%) dos 71 casos houve resultado inconclusivo e solicitação de confirmação histológica, seja por *core biopsy*, seja por biópsia excisional. Destes, houve confirmação de neoplasia maligna em dez casos e de alterações benignas em nove, sendo que oito casos foram perdidos devido ao não-seguimento investigativo por parte do paciente ou por causa da falta de retorno do médico-assistente. O número relativamente alto de resultados inconclusivos deve-se ao fato de ser um procedimento de diagnóstico citológico muito dependente do profissional que o executa e do patologista que o interpreta. Além disso, é esperado e aceito que um percentual alto de aspirações seja insatisfatório⁽¹⁶⁾. Não houve registro de casos falsos positivos ou falsos negativos, o que leva a crer que, uma vez superada a dificuldade relativa ao exame ser inconclusivo, a PAAF revelou-se um procedimento extremamente sensível no diagnóstico da neoplasia maligna mamária, sendo capaz de identificar 23 das 33 neoplasias malignas indicadas na realização desta modalidade de biópsia. A comparação destes dados com os resultados obtidos no seguimento – por *core biopsy* ou biópsia excisional – permitiu alcançar valores de sensibilidade de 100%, especificidade de 70% e VPP para malignidade de 78,57%. Tais percentuais reproduzem os resultados da literatura e são semelhantes aos resultados de Dowlatshahi *et al.*⁽¹³⁾. A porcentagem de acurácia da PAAF foi 84,1% e está em concordância com os valores da literatura médica e de alguns autores^(1, 13, 23, 29). A PAAF apresentou valores de especifici-

dade, VPP de malignidade e acurácia menores do que a *core biopsy* (70% versus 100%, 78,57% versus 100% e 84,1% versus 95,45%, respectivamente) por apresentar dificuldades inerentes ao próprio método, mas revelou-se como uma técnica diagnóstica altamente sensível em relação à *core* (100% versus 85,71%).

A análise destes dados mostrou que os procedimentos de biópsia podem diminuir o número de cirurgias e reduzir os custos⁽²⁹⁾, sem prejuízo na qualidade do diagnóstico. A indicação de biópsia excisional seria reservada para os casos discordantes, com displasias atípicas e com carcinoma *in situ*, ocasião em que as biópsias apresentam limitações^(13, 16, 18).

Conclusão

Os percentuais de VPP para malignidade e de acurácia das categorias 4 e 5 do Bi-Rads foram 27,94% para a categoria 4 e 74,35% para a categoria 5.

As biópsias avaliadas podem ser empregadas como procedimentos diagnósticos para correlação anatomorradiológica nas lesões mamárias, e a análise do seu desempenho foi satisfatória, tendo sido julgadas altamente sensíveis (100% para a PAAF e 85,71% para a *core biopsy*).

Os percentuais de especificidade e de VPP para malignidade da *core biopsy* foram considerados maiores que os da PAAF (100% versus 70% e 100% versus 78,57%) e, conseqüentemente, o valor da acurácia da *core biopsy* foi mais elevado que o da PAAF (95,45% versus 84,1%).

Referências bibliográficas

1. AZAVEDO E, AUE G, SVANE G. Stereotactic Fine-needle Biopsy in 2.594 mammographically detected non-palpable lesions. *Lancet* 1989; 8646: 1033-6.
2. AZEVEDO CM. Radiologia da mama. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 1994; 105-76, 179-82, 187-98.
3. BASEGIO D. Câncer de mama: abordagem multidisciplinar. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter. 1999; 60-63.
4. BASSETT LW, KLIME-SMITH C, SUTHERLAND LK et al. Automated and hand-held breast US: effect on patient management. *Radiology* 1987; 165: 103-8.
5. BASSETT LW, LIU TH, GIULIANO AE, GOLD RH. The prevalence of carcinoma in palpable vs impalpable mammographically detected lesions. *AJR* 1991; 157: 21-4.
6. BAKER LH. Breast cancer detection demonstration project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin* Revinter 1982; 32: 194-225.
7. BIRD RE. Professional quality assurance for mammographic screening programs. *Radiology* 1990; 177: 587.
8. CANELLA EO, MARCHIORI E, OLIVEIRA C, LUNA M, ALMEIDA L, TRAVASSOS M. Correlação anatomorradiológica nas lesões mamárias através de *core biopsy*. *Radiol Bras* 1999; 32: 55-61.
9. D'ORSI CJ. The American College of Radiology breast imaging reporting and data system 2nd ed. Reston (VA): American College of Radiology. 1995.
10. DOYLE AJ, MURRAY KA, NELSON EW, BRAGG DG. Selective use of image-guided large-core needle biopsy of the breast: accuracy and cost-effectiveness. *AJR* 1995; 165: 281-4.
11. DOWLATSHAHI K, GENT HJ, SCHMIDT R, JOKICH PM, BIBBO M, SPRENGER E. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with stereotaxic localization and fine-needle aspiration. *Radiology* 1989; 170: 427-33.
12. DOWLATSHAHI K, JOKICH PM, SCHMIDT R, BIBBO M, DAWSON PJ. Cytologic diagnosis of occult breast lesions using stereotaxic needle aspiration. *Arch Surg* 1987; 122: 1343-6.
13. DOWLATSHAHI K, YAREMKO ML, KLUSKENS LF, JOKICH PM. Nonpalpable breast Lesions: findings of stereotaxic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991; 181: 745-50.
14. FARACO BE, MOURA FM. Língua e literatura. 7ª ed. São Paulo: Ática. 1987.
15. FERREIRA ABH. Minidicionário da língua portuguesa. 2ª ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira. 1988.
16. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. Epidemiologia clínica. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas. 1991.

17. FRASSON A, KOCH H, MORIGUCHI EH et al. Lesões mamárias não-palpáveis: quando não biopsiar? *Rev Bras Mastol* 1999; 9: 7-14.
18. GISVOLD JJ, GOELINER JR, GRANT CS. Breast biopsy: a comparative study of stereotactically guided core and excisional techniques. *AJR* 1994; 162: 815-20.
19. GISVOLD JJ, MARTIN JK. Prebiopsy localization of nonpalpable breast lesions. *AJR* 1984; 143:477.
20. GORDON PB, GOLDENBERG SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. *Cancer* 1995; 76: 626-30.
21. HALL FM, FRANK HA. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions. *AJR* 1979; 132: 101-5.
22. HALL FM, STORELLA JM, SILVERSTONE DZ, WYSHAK G. Nonpalpable breast lesions: recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. *Radiology* 1988; 167: 353-8.
23. HARTER LP, CURTIS JS, PONTO G, CRAIG PH. Malignant seeding of the needle track during stereotactic core needle breast biopsy. *Radiology* 1992; 185: 713-4.
24. HERMANN G, JANUS C, SCHWARTZ IS, KRIVISKY B, BIER S, RABINOWITZ JG. Nonpalpable breast lesions: accuracy of prebiopsy mammographic diagnosis. *Radiology* 1987; 165: 323-6.
25. KOPANS DB. *Imagem da mama*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi. 2000; 211-28, 375-411, 439-43, 637-51, 761-96.
26. KOPANS DB. Review of stereotactic large-core needle biopsy and surgical biopsy results in nonpalpable breast lesions. *Radiology* 1993; 189: 665-6.
27. LANDERCASPER J, GUNDERSEN Jr. SB, GUNDERSEN AL, COGBILL TH, TRAVELLI R, STRUTT P. Needle localization and biopsy of nonpalpable lesions of the breast. *SGO* 1987; 164: 399-403.
28. LIBERMAN L, DERSHAW DD, DEUCH BM et al. Screening mammography: value in women 35-39 years old. *AJR* 1993; 161: 53-6.
29. LINDFORS KK, ROSENQUIST CJ. Needle core biopsy guided with mammography: a study of cost-effectiveness. *Radiology* 1994; 190: 217-2.
30. LUFT CP. *Novo guia ortográfico*. 6ª ed. Porto Alegre: Globo. 1977.
31. MARANHÃO N, COSTA IMG, LIMA MCCA. A biópsia estereotática no diagnóstico das microcalcificações mamárias. *Radiol Bras* 1997; 30: 125-31.
32. MEYER JE, KOPANS DB. Analysis of mammographically obvious carcinomas of the breast with benign results upon initial biopsy. *SGO* 1981; 153: 570-2.
33. MEYER JE, KOPANS DB. Preoperative roentgenographically guided percutaneous localization of occult breast lesions. Three-year experience with 180 patients and description of a method. *Arch Surg* 1982; 117: 65-8.
34. MEYER JE, KOPANS DB, STOMPER PC, LINDFORS KK. Occult breast abnormalities: percutaneous preoperative needle localization. *Radiology* 1984; 150: 335-7.
35. MOSKOWITZ M. Breast cancer: age-specific growth rates and screening strategies. *Radiology* 1986; 161: 37-41.
36. PARKER SH, BURBANK F, JACKMAN RJ et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994; 193: 359-64.
37. PARKER SH, LOVIN JD, JOBE WE, BURKE BJ, HOPPER KD, YAKES WF. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991; 180: 403-7.
38. PROCTER P. *Cambridge international dictionary of english*. 2ª ed. Cambridge: Cambridge University Press. 1996.
39. ROSEN PP, GROSHEN S, SAIGO PE et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-66.
40. ROSENBERG AL, SCHWARTZ GE, FEIG SA, PATCHERFSY AS. Clinically occult breast lesions: localization and significance. *Radiology* 1987; 162:167.
41. RUMACK CM, WILSON SR, CHARBONEAU JW. *Tratado de ultra-sonografia diagnóstica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 1998; 638, 642-70.
42. SMART CR. Highlights of the evidence of benefit for woman aged 40-49 years front the follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1994; 74: 296-300.
43. SULLIVAN DC. Needle core biopsy of mammographic lesions. *AJR* 1994; 162: 601-8.
44. SUTTON D, WHITEHOUSE RW, JENKINS JPR, DAVIES ER. *Textbook of radiology and imaging*. 6ª ed. London: Churchill Livingstone. 1998; 1430-58.
45. TABAR L, DUFF SW, KRUSEMO UB. Detection method, tumor size and node metastases in breast cancers diagnosed during a trial of breast cancer screening. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 959-62.
46. TABAR L, FAGERBERG G, DAY N et al. Breast cancer treatment and natural history: new insights from results of screening. *Lancet* 1992; 339: 412-4.
47. TABAR L, FAGERBERG G, DAY NE, HOLMBERG L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the swedish two county breast screening trial. *Br J Cancer* 1989; 55: 547-51.
48. TABAR L, FAGERBERG G, DUFFY S et al. Update of the swedish two county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 187-210.
49. THURFJELL EL, LERNEVALL KA, TAUBER AAS. Benefit of independent double reading in population-based mammography screening program. *Radiology* 1994; 191: 241-4.
50. TINNEMANS JGM, WOBES T, HOLLAND R et al. Mammographic and histopathologic correlation of nonpalpable lesions of the breast and the reliability of frozen section diagnosis. *SGO*; 165: 523-9.

Endereço para correspondência

Hilton Koch
Rua Adalberto Ferreira 46/502 – Leblon
CEP 22440-040 – Rio de Janeiro-RJ
e-mail: hakoch@vento.com.br

ARIMIDEX®
ANASTROZOL
1 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos. Embalagem com 28.

USO ADULTO
COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
Anastrozol1 mg
Excipientes q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: amido glicolato de sódio, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, macrogol 300, hipromelose e polividona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS
CARACTERÍSTICAS

Propriedades Farmacodinâmicas: ARIMIDEX é um potente inibidor não-hormonal da aromatase e altamente seletivo. Em mulheres na pós-menopausa, o estradiol é produzido primariamente a partir da conversão da androstenediona em estrona através do complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. Subsequentemente, a estrona é convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol circulante produz um efeito benéfico em mulheres com câncer de mama. Nas mulheres na pós-menopausa, ARIMIDEX em dose diária de 1 mg produziu supressão do estradiol superior a 80%, usando-se um método altamente sensível. ARIMIDEX não possui atividade progestagênica, androgênica ou estrogênica. Doses diárias de ARIMIDEX de até 10 mg não possuem nenhum efeito na secreção de cortisol ou de aldosterona medida antes ou depois do teste de provocação com ACTH padronizado. Por essa razão, não é necessário administrar suplementos corticóides. Um programa extenso de estudos clínicos de Fase III mostrou que ARIMIDEX é um tratamento eficaz do câncer de mama inicial e do câncer de mama avançado, adequado para terapia endócrina, em mulheres na pós-menopausa. Em um estudo amplo de Fase III, conduzido em 9366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama operável, foi demonstrado que ARIMIDEX é estatisticamente superior ao tamoxifeno quanto à sobrevida livre de doença. A incidência de câncer de mama contralateral apresentou redução estatisticamente significativa para o ARIMIDEX comparado ao tamoxifeno. O tempo para recidiva à distância também foi numericamente superior para o ARIMIDEX. A combinação de ARIMIDEX e tamoxifeno não demonstrou quaisquer benefícios relacionados à eficácia em comparação ao tamoxifeno sozinho. Para a população com receptor hormonal positivo, definida de forma prospectiva, foi observada superioridade estatística para a sobrevida livre de doença a favor do ARIMIDEX versus tamoxifeno. Novamente, a combinação de ARIMIDEX e tamoxifeno não demonstrou quaisquer benefícios relacionados à eficácia em comparação ao tamoxifeno isolado neste grupo de pacientes. **Propriedades Farmacocinéticas:** A absorção de anastrozol é rápida e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem tipicamente dentro de 2 horas a partir da administração (em condições de jejum). O anastrozol é eliminado lentamente, com uma meia-vida de eliminação plasmática de 40 a 50 horas. Os alimentos reduzem levemente a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Não se espera que uma pequena alteração na taxa de absorção resulte em um efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico durante a administração de uma dose diária de ARIMIDEX. Depois de 7 doses (dose de 1 mg/dia), são obtidos aproximadamente 90% a 95% das concentrações plasmáticas de anastrozol no estado de equilíbrio dinâmico. Não existem evidências de que os parâmetros farmacocinéticos de anastrozol dependam do tempo ou da dose. A farmacocinética do anastrozol é independente da idade em mulheres na pós-menopausa. A farmacocinética não foi estudada em crianças. O anastrozol apresenta somente 40% de ligação às proteínas plasmáticas. O anastrozol é metabolizado extensivamente por mulheres na pós-menopausa, sendo que menos de 10% da dose é excretada na urina sob forma inalterada em até 72 horas da administração. O metabolismo do anastrozol ocorre por N-desalquilação, hidroxilação e glicuronidação. Os metabólitos são excretados primariamente através da urina. O triazol, o principal metabólito no plasma e na urina, não inibe a aromatase. A depuração oral aparente de anastrozol em voluntários com cirrose hepática ou insuficiência renal estável situou-se dentro do intervalo observado em voluntários normais. **Dados de segurança pré-clínicos relevantes para o médico que prescreve:** **Toxicidade aguda:** Nos estudos de toxicidade aguda em roedores, a dose letal mediana do anastrozol foi superior a 100 mg/kg/dia por via oral e superior a 50 mg/kg/dia por via intraperitoneal. No estudo de toxicidade aguda oral em cães, a dose letal mediana foi superior a 45 mg/kg/dia. **Toxicidade crônica:** Os estudos de toxicidade de doses múltiplas utilizaram ratos e cães. Não foram estabelecidos níveis sem efeito para o anastrozol nos estudos de toxicidade, mas os efeitos que foram observados com a dose baixa (1 mg/kg/dia) e com doses médias (cães: 3 mg/kg/dia; ratos: 5 mg/kg/dia) relacionaram-se com as propriedades farmacológicas ou indutoras enzimáticas do anastrozol e não foram acompanhadas por alterações tóxicas ou degenerativas. **Mutagenicidade:** Os estudos de toxicologia genética com o anastrozol demonstram que ele não é mutagênico ou clastogênico. **Toxicologia reprodutiva:** A administração oral de anastrozol a ratas e coelhas grávidas não produziu efeitos teratogênicos em doses de até 1,0 e 0,2 mg/kg/dia, respectivamente. Os efeitos que foram observados (aumento da placenta em ratas e falha da gravidez em coelhas) estavam relacionados com a farmacologia do composto. A administração oral de anastrozol a ratas levou a alta incidência de infertilidade na dose de 1 mg/kg/dia e aumentou a perda pré-implantação na dose de 0,02 mg/kg/dia. Estes efeitos estavam relacionados com a farmacologia do composto e foram completamente revertidos após um período de 5 semanas sem o tratamento. A sobrevida das ninhadas das ratas que receberam anastrozol em doses de 0,02 mg/kg/dia (a partir do 17º dia de gestação ao 22º dia após o parto) foi comprometida. Esses efeitos foram relacionados com os efeitos farmacológicos do composto no parto. Não houve reações adversas no comportamento ou desempenho reprodutivo da ninhada de primeira geração atribuível ao tratamento materno com anastrozol. **Carcinogenicidade:** Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em ratos resultou em um aumento na incidência de neoplasias hepáticas e pólipos estromais uterinos nas fêmeas e adenomas da tireóide nos machos com a dose elevada (25 mg/kg/dia) somente. Essas alterações ocorreram com uma dose que representa uma exposição 100 vezes superior ao que ocorre com as doses terapêuticas em humanas, e não são consideradas de relevância clínica. Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em camundongos resultou na indução de tumores benignos de ovário e modificações na incidência de neoplasias linforreticulares (menos sarcomas histiocíticos nas fêmeas e mais mortes resultantes dos linfomas). Essas alterações são consideradas conseqüentes à da inibição específica da aromatase em camundongo, sem relevância clínica no tratamento.

INDICAÇÃO

Tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa. Redução da incidência de câncer de mama contralateral em pacientes recebendo ARIMIDEX como tratamento adjuvante para câncer de mama inicial. Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa.

CONTRA-INDICAÇÕES

ARIMIDEX é contra-indicado: durante a gestação ou lactação; pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou aos outros componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Não se recomenda o uso de ARIMIDEX em crianças porque a segurança e a eficácia não estão bem estabelecidas neste grupo de pacientes. ARIMIDEX não foi investigado em pacientes com insuficiência renal ou hepática severa. O risco/benefício potencial para tais pacientes deve ser cuidadosamente avaliado antes da administração de ARIMIDEX. **Uso durante a gravidez e lactação:** ARIMIDEX é contra-indicado durante a gravidez e lactação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de ARIMIDEX e outras drogas resulte em interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo citocromo P450. Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratados com ARIMIDEX que também receberam outras drogas geralmente prescritas. Não ocorreram interações clinicamente significativas com bifosfonatos. Tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com ARIMIDEX, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica.

REAÇÕES ADVERSAS

ARIMIDEX geralmente é bem tolerado. As reações adversas têm sido leves a moderadas, com poucas suspensões de tratamento por reações indesejáveis. As reações observadas são:

<i>Incidência</i>	<i>Sistema</i>	<i>Reação adversa</i>
Muito comuns (≥ 10%)	Vascular	rubores**
Comuns (≥ 1% e < 10%)	Geral Músculoesquelética, tecido conjuntivo e osso Sistema reprodutor e mama Pele e tecido subcutâneo	astenia** dor nas articulações/ enrijecimento** secura vaginal** adelgaçamento do cabelo** rash** náusea, diarreia** cefaleia**
Raras (≥ 0,1% e < 1%)	Gastrointestinal Sistema nervoso Sistema reprodutor e mama Metabolismo e nutrição	sangramento vaginal* anorexia** hipercolesterolemia** vômito** sonolência**
Muito raras (< 0,01%)	Pele e tecido subcutâneo	eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson

**As reações adversas foram principalmente leves ou moderadas, exceto a anorexia que foi leve.
*Após mudarem de um tratamento hormonal para tratamento com ARIMIDEX, foi relatado, pouco frequentemente e durante as primeiras semanas, sangramento vaginal principalmente nas pacientes com câncer de mama avançado. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada.

Raramente foi relatada elevação de gama-GT e de fosfatase alcalina (≥ 0,1% e < 1%) . Não se estabeleceu uma relação causal para essas alterações.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos (incluindo idosos): 1 mg por via oral uma vez ao dia. **Crianças:** O uso de ARIMIDEX em crianças não é recomendado. **Insuficiência renal:** Não se recomenda nenhuma alteração posológica (Vide item Precauções e Advertências). **Insuficiência hepática:** Não se recomenda nenhuma alteração posológica (Vide item Precauções e Advertências).

SUPERDOSAGEM

A experiência clínica com a superdosagem acidental de ARIMIDEX é limitada. Não existem relatos onde o paciente tenha tomado dose superior a 60 mg. Não foram observados efeitos tóxicos nem efeitos adversos clinicamente relevantes. Toxicidade aguda foi observada em animais com dose superior a 45 mg/kg (equivalente a 2,7 g). Foram realizados estudos clínicos com várias doses de ARIMIDEX: até 60 mg em dose única, administrada a voluntários normais do sexo masculino, e até 10 mg por dia, administrados a mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Essas doses foram bem toleradas. Não foi estabelecida uma dose única de ARIMIDEX que resulte em sintomas que ponham a vida em risco. Não existe nenhum antídoto específico contra a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. No tratamento de uma superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de que múltiplos agentes possam ter sido tomados. Pode-se induzir o vômito, se o paciente estiver desperto. A diálise pode ser útil, porque ARIMIDEX não apresenta uma elevada ligação às proteínas. Estão indicadas medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização freqüente dos sinais vitais e a observação estreita do paciente.

PACIENTES IDOSAS

Vide Posologia.

PRODUTO NOVO; ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

MS - 1.1618.0063
Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097
Produzido por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP - EUA
Embalado por: AstraZeneca UK Limited - Reino Unido
para AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Coria - SP - CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira
Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.
Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo AstraZeneca.
CR8049c2a9(Fev02)
Fev/03
SAC: 0800-145578