

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Carolina Nazareth Valadares Neves

**EXCISÃO ASSISTIDA A VÁCUO (VAE):
uma abordagem percutânea possível para o tratamento
de carcinomas de mama iniciais**

Belo Horizonte

2022

Carolina Nazareth Valadares Neves

**EXCISÃO ASSISTIDA A VÁCUO (VAE):
uma abordagem percutânea possível para o tratamento
de carcinomas de mama iniciais**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor.

Linha de Pesquisa: Repercussões Morfofuncionais a Técnicas Minimamente Invasivas

Orientadora: Profa. Vivian Resende
Co-orientador: Dr. Henrique Lima Couto

Belo Horizonte – MG
Faculdade de Medicina da UFMG

2022

N518e Neves, Carolina Nazareth Valadares.
Excisão Assistida a Vácuo (VAE) [recursos eletrônicos]: uma abordagem percutânea possível para o tratamento de carcinomas de mama iniciais. / Carolina Nazareth Valadares Neves. - - Belo Horizonte: 2022.
58f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Vivian Resende.
Coorientador (a): Henrique Lima Couto.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias da Mama. 2. Biópsia por Agulha. 3. Procedimentos Cirúrgicos Minimamente Invasivos. 4. Dissertação Acadêmica. I. Resende, Vivian. II. Couto, Henrique Lima. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WP 870

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

ATA DE DEFESA DE TESE

Às oito horas do dia oito de agosto de dois mil e vinte e dois, via Plataforma Online LifeSize, realizou-se a sessão pública para a defesa da Tese de **Carolina Nazareth Valadares Neves**. A presidência da sessão coube à **Profa. Vivian Resende**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Henrique Lima Couto**, FHEMIG; **Bertha Andrade Coelho**, Centro Universitário FIPMOC; **Eduardo Carvalho Pessoa**, UNESP; **Gustavo Machado Badan**, Santa Casa de São Paulo; **Débora Balabram**, UFMG; **Clecio Enio Murta de Lucena**, UFMG; e **Vivian Resende**, UFMG, orientadora. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Tese de Doutorado**, intitulada: "**Excisão assistida a vácuo (VAE): uma abordagem percutânea possível para o tratamento de carcinomas de mama iniciais**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **aprovada a Tese de Doutorado**. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 08 de agosto de 2022.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Debora Balabram, Professora do Magistério Superior**, em 25/08/2022, às 08:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Machado Badan, Usuário Externo**, em 26/08/2022, às 07:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **BERTHA ANDRADE COELHO, Usuária Externa**, em 01/09/2022, às 22:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Resende, Membro**, em 02/09/2022, às 16:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Carvalho Pessoa, Usuário Externo**, em 15/09/2022, às 10:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Lima Couto, Usuário Externo**, em 19/10/2022, às 13:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Clécio Ênio Murta de Lucena, Professor do Magistério Superior**, em 05/12/2022, às 15:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1704696** e o código CRC **F3B8D30E**.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

Reitora:

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor:

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós Graduação:

Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa:

Prof. Fernando Marcos dos Reis

Diretora da Faculdade de Medicina:

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à

Cirurgia e à Oftalmologia:

Profa. Vivian Resende

**Membros do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas
à Cirurgia e à Oftalmologia:**

Prof.^a Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Vice-coordenador)

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percope de Andrade

Representante Discente:

Artur William Caldeira Abreu Veloso

Dedico essa Tese à minha família, base e fonte de inspiração para todos os meus atos.

Aos meus pais Rosângela Maria de Nazareth Valadares e Ronaldo Teixeira Valadares, que sempre colocaram a minha educação e a educação dos meus irmãos em primeiro lugar, não medindo esforços para nos criar da melhor maneira.

Ao meu marido Samuel Dias Neves, que sempre me apoiou e me incentivou em todos os meus projetos.

A minha filha Alicia Valadares Neves, que participou ativamente da minha Pós-Graduação junto comigo na gestação e no seu primeiro ano de vida.

AGRADECIMENTOS

Em especial, agradeço meu co-orientador, Dr. Henrique Lima Couto, e minha orientadora, Profa. Vivian Resende, que se empenharam arduamente e me ajudaram na elaboração de todas as etapas da tese.

Aos Mestres, que me inspiram na carreira e na vida, em especial Dr. Douglas de Miranda Pires, que além de todos os conhecimentos ensinados, fez minha matrícula na primeira matéria do Doutorado.

Ao Prof. Mário Pastore Neto que despertou em mim a curiosidade pela arte da cirurgia.

Ao Dr. Fábio Bagnoli que me acolheu no novo desafio São Paulo e que me ensina diariamente.

Aos meus colegas da Redimama e da Santa Casa de Belo Horizonte, que se empenharam e dedicaram tempo na elaboração do projeto e na coleta de dados.

A todos os colegas mastologistas que me ajudaram na coleta de dados, em especial para representá-los o Dr. Gabriel de Almeida Silva Junior.

Agradecimento especial aos doutores britânicos Stuart McIntosh do *Patrick G Johnston Centre for Cancer Research* e Nisha Sharma do *Leeds Teaching Hospital NHS Trust*, que desde o início acreditaram no projeto e nos ajudaram com sua experiência e conhecimento.

À Dra. Aleida Nazareth Soares, que foi de fundamental importância para a análise estatística do trabalho.

Agradeço aos patologistas envolvidos na análise e revisão de laudos dos laboratórios Anatomia e Analys, aqui representados pelos colegas Dr. Bernardo Ferreira de Paula Ricardo e Dra. Paola Hartung.

Agradeço a Deus, que sempre guiou e iluminou o meu caminho.

Por fim, agradeço a todas as pacientes e familiares pela confiança e comprometimento em promover a ciência em nossa sociedade.

RESUMO

Introdução: Esse estudo consiste em uma análise retrospectiva para avaliar o desempenho da excisão assistida a vácuo (VAE) e da biópsia assistida a vácuo (VAB) no tratamento percutâneo local do câncer de mama de baixo/intermediário risco comparado ao tratamento cirúrgico convencional. **Objetivo:** Avaliar o potencial da VAE para o tratamento percutâneo do câncer de mama. **Materiais e métodos:** Em um único serviço da cidade de Belo Horizonte (clínica Redimama), no período de 13/04/2017 a 28/11/2020, foram realizadas 1061 VAB/VAE com finalidade diagnóstica para confirmação ou exclusão de malignidade em lesões suspeitas da mama categoria 4 e 5 BI-RADS. Nessa amostra foram identificados 116 casos de carcinomas invasores de mama (CI) ou *carcinomas ductais in situ* (CDIS) com dados histológicos completos da VAB/VAE e da ressecção cirúrgica para tratamento local definitivo do câncer de mama. A ressecção cirúrgica posterior à VAB/VAE foi definida como ressecção completa (RC) quando não havia tumor residual (invasor ou *in situ*) no espécimen cirúrgico, doença residual mínima (DRM) se havia tumor residual (invasor ou *in situ*) ≤ 3 milímetros, doença residual grosseira (DRG) se tumor residual maior que 3 milímetros e upgrade de CDIS na VAB/VAE para carcinoma invasor no espécimen cirúrgico. As pacientes dos grupos RC e DRM foram avaliadas em conjunto e a união dos dois grupos foi denominada potencialmente ressecável e tratável percutaneamente (PRTP). Os grupos DRG e *upgrade* também foram unidos e nomeados não elegíveis para tratamento percutâneo. Fatores preditivos para PRTP foram avaliados. **Resultados:** A média de idade das pacientes foi 55,6 anos (20-91, DP 12,27). RC foi evidenciada em 29/116 casos (25%), DRM em 18/116 casos (15,5%), DRG em 64/116 casos (55,2%) e 5/116 casos tiveram *upgrade* de CDIS para carcinoma invasor (4,3%). Os grupos combinados foram representados por 47/116 casos de PRTP (40,5%) e 69/116 casos de tumores não elegíveis para tratamento percutâneo (59,5%). Dos 77 tumores menores ou iguais a 10 milímetros, 45 (58,5%) eram PRTP. Análise univariada evidenciou 15 fatores com significância estatística para PRTP. Análise multivariada evidenciou significância estatística para VAE ($p = 0,008$, OR: 4,4, IC 95%), grau nuclear baixo ou intermediário ($p < 0,001$, OR 12,5, IC 95%) e tamanho tumoral final (T) menor ou igual a 10 milímetros ($p < 0,001$, OR: 50,1, IC 95%) para PRTP. Se um CDIS ou CI de grau nuclear baixo ou intermediário menor ou igual a 10 milímetros foi submetido a uma VAE, a chance de PRTP foi de 84,58%. **Conclusão:** CI pT1a/b de baixo ou intermediário grau nuclear poderia ser PRTP quando submetido a VAE e esse grupo deveria ser considerado como critério de inclusão de estudos prospectivos randomizados.

Palavras-chave: Neoplasias da mama, biópsia por agulha, procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, excisão assistida a vácuo

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the performance of vacuum assisted excision (VAE) and vacuum assisted biopsy (VAB) for percutaneous local treatment of breast cancers. **Methods:** : Evaluation of 1061 cases of VAB/VAE performed for diagnostic purpose for malignancy confirmation of suspicious breast lesions BI-RADS 4 or BI-RADS 5 in a single breast unit center in Belo Horizonte, Brazil, from 04/13/2017 to 11/28/2020. In this sample, 116 invasive breast cancers (IC) or ductal carcinoma in situ (DCIS) with complete histological data from VAB/VAE and surgery were identified. Excision following VAB/VAE was defined as complete resection (CR) if there was no residual tumor in the surgical specimen, minimal residual disease (MRD) if residual tumor ≤ 3 mm, gross residual disease (GRD) if residual tumor > 3 mm and upgrade from DCIS on VAB/VAE to invasive cancer. CR and MRD were combined as potentially resected and treated percutaneously (PRTP). GRD and those with upgrade to invasive disease were determined not eligible for percutaneous treatment. Factors predictive of PRTP were evaluated. **Results:** Mean age was 55.6 years (20-91; SD 12,27). CR was seen in 29/116 cases (25%), MRD in 18/116 cases (15.5%), GRD in 64/116 cases (55.2%) and 5/116 cases (4.3%) were upgraded from DCIS to invasion, and those groups combined represented 47 cases of PRTP (40.5%) and 69 (59,5%) of tumors not eligible for percutaneous treatment. For 77 tumors ≤ 10 mm, 45 (58.5%) were PRTP. Univariate analysis reveals statistical significance for 15 factors. Multivariate analysis reveals statistical significance for VAE ($p=0.008$, OR: 4.4, 95% CI), low/intermediate nuclear grade ($p=0.000$, OR: 12.5, 95% CI) and final tumor size (T) ≤ 10 mm ($p=0.000$, OR: 50.1, 95% CI) for PRTP. If Low/intermediate nuclear grade IC/DCIS ≤ 10 mm undergoes VAE, the chance of PRTP was 84.58%. **Conclusions:** Low/intermediate nuclear grade pT1a/b IC could be PRTP by VAE and should be considered for prospective randomized trials.

Keywords: Breast neoplasms, biopsy, needle, minimally Invasive surgical procedures, vacuum assisted excision

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Comparação entre agulhas das principais técnicas de biópsias percutâneas da mama. Agulha 7G de biópsia a vácuo, 14G de biópsia por agulha grossa e 21G de PAAF.....	19
Figura 2 - Comparação dos fragmentos obtidos por biópsia por agulha grossa (14G) em relação aos fragmentos obtidos por biópsia a vácuo de 10G e 7G.....	19
Figure 1: Patient identification (Artigo).....	35
Figure 2 - pT1b(8mm)pN0(0/4)sn luminal B invasive breast cancer completed resected by VAE (36 core samples 10G needle); (A) MLO/CC mammograms; (B) MLO/CC tomossintesis slices; (C) US mass; (D) VAE specimen; (E) Surgical specimen after resection; (F) radiography of the surgical specimen with the marker on VAE site (G) HE histological slide of VAE sample, with invasive tubular carcinoma with desmoplastic reaction (Artigo).....	45

LISTA DE TABELAS

Table 1 - Baseline characteristics, imaging findings and VAB/VAE details of all 116 patients evaluated (Artigo).....	36
Table 2 - Details of definitive pathology after VAB/VAE and surgery in 116 patients (Artigo).....	37
Table 3 - Qualitative characteristics of all groups and univariate analysis (Artigo).....	39
Table 4 - Quantitative characteristics of all groups and univariate analysis (Artigo).....	40
Table 5 - Multivariate analysis for tumors potentially resected and treated percutaneously (Artigo).....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDIS	<i>Carcinoma ductal in situ</i>
CI	Carcinoma invasor
CR	<i>Complete resection</i>
DRG	Doença residual grosseira
DRM	Doença residual mínima
GRD	<i>Gross residual disease</i>
IC	<i>Invasive carcinoma</i>
MRD	<i>Minimal residual disease</i>
P RTP	<i>Potentially resected and treated percutaneously</i> (Potencialmente ressecável e tratável percutaneamente)
RC	Ressecção completa
VAB	<i>Vacuum assisted biopsy</i> (Biópsia assistida a vácuo)
VAE	<i>Vacuum assisted excision</i> (Excisão assistida a vácuo)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	14
REFERÊNCIAS.....	22
HIPÓTESE.....	25
JUSTIFICATIVA.....	26
OBJETIVO.....	27
MÉTODOS.....	28
RESULTADOS – ARTIGO.....	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
ANEXO.....	56

INTRODUÇÃO

Em 2020, o câncer de mama foi a neoplasia mais comumente diagnosticada entre a população geral (11,7%) e entre as mulheres (24,5%), com uma estimativa de 2.3 milhões de novos casos no mundo⁽¹⁾. É a quinta causa de morte associada a neoplasias em ambos os sexos, correspondendo a 6.9% das mortes por câncer globalmente, e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres. No Brasil, a estimativa do INCA para 2021 foi de 66.280 novos casos, com 18.032 óbitos pela doença, sendo 17.825 em mulheres⁽²⁾. Apesar de no Brasil o câncer de mama ainda ser a primeira causa de morte por câncer na população feminina em todas as regiões (exceto na região Norte) e manter um número crescente de casos⁽²⁾, existe uma tendência de declínio da mortalidade do câncer de mama nos países com melhores indicadores socioeconômicos⁽³⁾.

Essa redução na mortalidade global do câncer de mama se iniciou na década de 1990. Esse período foi marcado pelo início da implantação dos programas de rastreamento mamográfico em alguns países e pelo constante aprimoramento nas diversas modalidades terapêuticas, tanto locais (como cirurgia e radioterapia) quanto terapias sistêmicas (medicações quimioterápicas e terapias-alvo)⁽⁴⁾. O rastreamento com mamografia permite diagnosticar o câncer assintomático, em estágio inicial, melhorando assim o prognóstico das pacientes em geral, com uma redução da mortalidade por câncer de mama de aproximadamente 50%⁽⁵⁾. Mas um importante questionamento é o aumento do diagnóstico de tumores iniciais de bom prognóstico, indolentes, com características biológicas favoráveis, que provavelmente não progrediriam e não evoluiriam para uma doença sistêmica, caracterizados como sobrediagnóstico (ou do inglês *overdiagnosis*)⁽³⁾. Alguns desses tumores apresentam excelentes resultados em longo prazo com o tratamento, com a sobrevida em 10 anos câncer-específica de aproximadamente 100%⁽⁶⁾.

Recentemente, muitos especialistas têm questionado o efeito deletério do sobrediagnóstico associado ao rastreamento mamográfico. No Reino Unido, uma revisão independente do UK NHS *Breast Screening Program* concluiu que para cada tumor localmente avançado evitado pelo rastreamento, três casos de tumores iniciais

indolentes são diagnosticados e, conseqüentemente, submetidos a tratamentos locais e sistêmicos, considerados sobretratamento (ou do inglês *overtreatment*)⁽⁶⁾. Apesar dos avanços no entendimento da biologia tumoral com estudos moleculares e genéticos dos tumores, as ferramentas atuais disponíveis ainda não permitem identificar com precisão tumores que evoluirão para doença sistêmica e, portanto, todos os casos são tratados cirurgicamente independentemente do estadiamento e subtipo tumoral. Usualmente, os casos iniciais são submetidos a cirurgia conservadora, radioterapia adjuvante e terapia endócrina, no caso dos tumores luminais.

Apesar do avanço da terapia local com a evolução da cirurgia de mastectomia radical em todos os casos independentemente do tamanho tumoral para cirurgia conservadora^(7,8) com possibilidade de associação de técnicas de oncoplastia⁽⁹⁾, que unem o tratamento oncológico a técnicas de cirurgia plástica, a cirurgia continua sendo um tratamento associado a impacto físico e psicossocial, com morbidades para as pacientes e custo elevado para os sistemas de saúde público e privado^(10,11,12). Portanto, existe uma busca crescente pelo descalonamento do tratamento loco-regional para tumores iniciais detectados pelo rastreamento mamográfico, para atenuar o efeito do sobrediagnóstico e, conseqüentemente, do sobretratamento.

Vários procedimentos minimamente invasivos radioguiados estão sendo avaliados para o tratamento local do câncer de mama inicial. Existem dois grupos principais, os que consistem em técnicas ablativas, que utilizam energia térmica que induz necrose tecidual, e nas técnicas de ressecção ou exérese da lesão. As técnicas de ressecção permitem a aquisição do espécimen para posteriores estudos histopatológicos, imunohistoquímico e testes moleculares⁽⁴⁾, sendo essa a sua principal vantagem em relação aos métodos de ablação.

Existem várias técnicas ablativas, como a radiofrequência, micro-ondas e o laser. Mas a principal técnica ablativa utilizada na mama é a crioblação, que consiste em um método guiado por ultrassonografia sob anestesia local que submete a lesão mamária a baixas temperaturas através de um crioprobe de nitrogênio líquido ou argônio, que induz necrose tecidual e efeito abscopal. Essa técnica já é utilizada há vários anos

para tratamento de lesões benignas mamárias como fibroadenomas e para tratamento de outras neoplasias, como metástases hepáticas de câncer de cólon⁽¹³⁾. O ICE3 trial é um estudo prospectivo, multicêntrico, de braço único, não randomizado, que avalia a eficácia da crioblação no tratamento local de cânceres de mama iniciais⁽¹⁴⁾. Dados preliminares de 194 mulheres acima de sessenta anos com câncer de mama inicial até 1,5 centímetros luminais, HER2 negativos, unifocais e de baixo ou intermediário grau submetidas a crioblação, sem tratamento cirúrgico posterior ao procedimento, evidenciaram uma recorrência local de apenas 2% em três anos de seguimento, sem efeitos adversos severos reportados. A satisfação estética das pacientes foi de 95%. A grande desvantagem das técnicas ablativas é a não aquisição de espécimen anatomopatológico durante o procedimento e a necessidade de equipamentos especializados de alto custo e profissionais habilitados para seu manejo.

Antes de abordar as duas principais técnicas de ressecção ou exérese de lesões radioguiadas, é importante contextualizar o aprimoramento das biópsias de mama ocorrido principalmente nas últimas três décadas, o que possibilitou o desenvolvimento de dispositivos capazes de ressecar lesões mamárias completas.

Antes do advento do rastreamento mamográfico, lesões suspeitas da mama eram geralmente detectadas ao exame físico, e o diagnóstico histopatológico das lesões palpáveis era realizado muitas vezes por biópsias incisionais e excisionais cirúrgicas⁽¹⁵⁾. Essa prática estava associada a remoção cirúrgica de múltiplas lesões benignas para cada câncer diagnosticado, sem falar na falta de planejamento cirúrgico prévio das lesões neoplásicas sem diagnóstico histológico estabelecido, levando muitas vezes a necessidade de nova abordagem cirúrgica, aumento da morbidade das pacientes e alto custo associado^(15,16). Com a melhoria da acurácia e qualidade dos exames de imagem da mama (mamografia, ultrassonografia mamária e ressonância magnética), houve um aumento do número de diagnósticos de lesões não palpáveis, muitas vezes de difícil acesso cirúrgico, com necessidade de marcação pré-cirúrgica das lesões com fio metálico⁽¹⁷⁾. Fez-se necessário o desenvolvimento de técnicas radioguiadas simples, de fácil execução e eficazes de coleta de material dessas lesões.

O primeiro método percutâneo utilizado para se obter uma amostra de lesões mamárias suspeitas foi a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). O centro pioneiro na utilização dessa técnica foi o Instituto Karolinska em Estocolmo na década de 1960⁽¹⁸⁾. A PAAF consiste em uma aspiração da lesão utilizando-se agulhas de 18 a 22 gauges acopladas a uma seringa de 20mL. É uma técnica simples, de fácil execução e baixo custo, capaz de coletar células para estudo citológico. Por não ser um estudo histológico, existe uma importante limitação da sua utilização nos casos oncológicos, pois a citologia geralmente não permite a diferenciação de carcinomas invasores em carcinomas *in situ* e dificulta a realização de imunohistoquímica, exame fundamental para definição do melhor tratamento das pacientes com câncer de mama. Amostras insuficientes variam de 8,5% a 46%, a depender do tipo da lesão e do método utilizado para guiar o procedimento^(15,17). Apesar de suas limitações, a PAAF foi bastante utilizada até a década de 1990, período marcado por importantes publicações de uma nova técnica percutânea capaz de adquirir material para estudo histopatológico: a biópsia por agulha grossa^(17,19).

A biópsia por agulha grossa (também conhecida no Brasil por core biopsia) foi desenvolvida com o objetivo de suprir as limitações da coleta citológica da PAAF. Ela consiste em uma agulha (geralmente de 14 gauge) acoplada a uma pistola automática de avanço de 15mm ou 22mm (a depender do dispositivo) capaz de seccionar e coletar fragmentos para estudo histopatológico. A cada coleta, a agulha deve ser removida e reinserida, em caso de nova aquisição. É um método bastante eficaz para diagnóstico de lesões maiores que 1 centímetro visualizadas à ultrassonografia, com taxas de falso-negativo de 0% a 9%, percentual semelhante às taxas de falso-negativo das biópsias cirúrgicas fio guiadas⁽¹⁷⁾. A biópsia por agulha grossa foi uma evolução no diagnóstico de lesões mamárias, pois possibilitou a redução das cirurgias diagnósticas, reduzindo a morbidade para as pacientes e os custos para os sistemas de saúde. Entretanto, a core biopsia por estereotaxia apresenta altas taxas de falso negativo (de 3,4% a 100%) para diagnóstico de microcalcificações suspeitas e taxas de subestimação de malignidade em lesões de comportamento maligno incerto, como lesão esclerosante complexa, cicatriz radiada, lesões papilíferas e hiperplasia ductal atípica⁽¹⁷⁾.

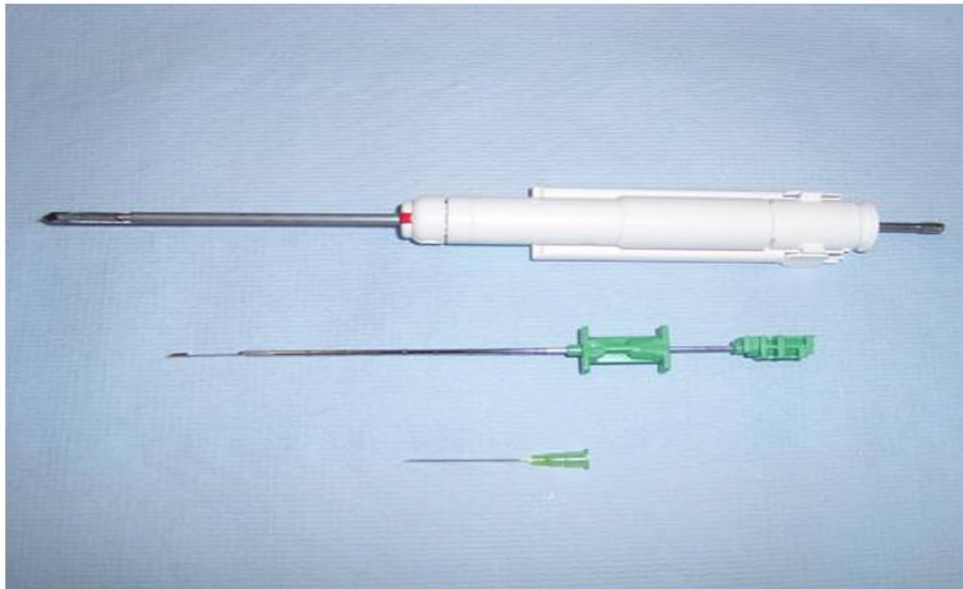
Visando a aprimorar a técnica e suplantando as limitações da PAAF e da biópsia por agulha grossa, foi desenvolvido um novo método de biópsia percutânea de mama com capacidade de obter maior volume de lesão por fragmento. Esse método conhecido por biópsia assistida a vácuo (por muito tempo chamado de mamotomia por causa do primeiro dispositivo autorizado pelo FDA em 2004, o Mammotome®) consiste em uma agulha mais calibrosa (7 a 12 gauge) acoplada a um dispositivo a vácuo, capaz de aspirar, rotacionar e seccionar múltiplos fragmentos com uma única inserção da agulha, por uma incisão na pele de 2-3mm⁽¹⁷⁾. A técnica é realizada de forma eficaz guiada por ultrassonografia, estereotaxia e ressonância magnética, sendo bastante eficaz para biópsia de calcificações e menos passível de erros de localização, como no caso de nódulos pequenos, lesões sólido-císticas e lesões de topografia de difícil acesso próximas ao tórax, muito superficiais, próximas a pele ou ao complexo aréolo-papilar⁽¹⁸⁾, com taxas de falso-negativo de 0,6% a 5,2%⁽¹⁷⁾.

Em comparação com a biópsia por agulha grossa de 14G, a subestimação de hiperplasia ductal atípica para CDIS caiu de 50% para 20%, e de CDIS para carcinoma invasor de 30% para 10% com a utilização da biópsia a vácuo⁽¹⁷⁾. É considerada uma técnica com alta aceitação e satisfação dos pacientes, segura, custo-efetiva com taxas de complicações baixas, que tem se tornado bastante difundida⁽¹⁷⁾. Em geral, um clipe metálico de titânio é posicionado na loja da biópsia ao final do procedimento como medida de segurança para definição precisa do sítio da lesão, principalmente em casos de lesões pequenas e calcificações completamente excisadas pela técnica. As principais complicações descritas na literatura são sangramento durante o procedimento, que geralmente são controlados com pressão local e gelo, e hematomas, que são completamente absorvidos em alguns dias. Esses efeitos colaterais são descritos como raros⁽¹⁸⁾.

A excisão assistida a vácuo, conhecida pela sigla VAE (do inglês *vacuum assisted excision*), é uma adaptação da técnica de biópsia assistida a vácuo (VAB), utilizando-se os mesmos dispositivos acoplados a agulhas mais calibrosas, de 7 gauges por exemplo. A VAE visa à ressecção de maior quantidade de tecido da lesão, com o objetivo de ressecar por completo lesões menores que 15 milímetros ou se igualar a

uma ressecção cirúrgica com 4 gramas de material coletado, ou obter amostra tecidual satisfatória em lesões maiores que 15 milímetros⁽²⁰⁾.

Figura 1 - Comparação entre agulhas das principais técnicas de biópsias percutâneas da mama. Agulha 7G de biópsia a vácuo, 14G de biópsia por agulha grossa e 21G de PAAF



Fonte: O'Flynn EA, Wilson AR, Michell MJ⁽¹⁷⁾

Figura 2 - Comparação dos fragmentos obtidos por biópsia por agulha grossa (14G) em relação aos fragmentos obtidos por biópsia a vácuo de 10G e 7G



Fonte: O'Flynn EA, Wilson AR, Michell MJ⁽¹⁷⁾

Existem dois procedimentos principais de ressecção ou exérese de lesões mamárias radioguiadas: O BLES (*Breast Lesion Excision System*) e a Excisão Assistida a vácuo (consagrada pela sigla VAE, do inglês *vacuum assisted excision*).

O BLES é um dispositivo capaz de excisar e realizar radiofrequência guiado por ultrassonografia, que tem o objetivo de exérese da lesão da mama em monobloco com margens de segurança⁽²¹⁾. Em publicação recente de 2020, 11 pacientes com tumores menores ou iguais a 15mm foram submetidas ao procedimento e posterior ressecção cirúrgica. O tamanho médio das lesões foi de 11.8mm (desvio-padrão de 8.0mm a 13.9mm). Em todos os casos, o espécimen foi ressecado com margens comprometidas, indicando que o volume ressecado pelo novo dispositivo é pequeno e insuficiente.

Em relação à VAE, os dispositivos disponíveis já são amplamente utilizados para diagnóstico de lesões suspeitas na mama categoria 4 e 5 Birads⁽²²⁾ e para tratamento de lesões benignas, o que facilita a curva de aprendizado dos médicos e faz com que a técnica seja mais acessível, sem necessidade de aquisição de novas tecnologias, bastando apenas pequenas adaptações na técnica realizada e no calibre das agulhas utilizadas. O procedimento é realizado sob anestesia local, podendo ser associado a sedação, e pode ser guiado por estereotaxia ou ultrassonografia. VAE já é utilizada de rotina para ressecção de lesões benignas, como fibroadenomas⁽²³⁾, e para o manejo de lesões de potencial maligno incerto na biópsia por agulha grossa^(24,25).

Recentemente, houve crescente interesse da comunidade científica internacional na aplicação de VAE para o tratamento percutâneo do câncer de mama inicial, com redução potencial da morbidade e do sobretratamento cirúrgico causado pelo rastreamento mamográfico, com detecção de tumores cada vez menores e indolentes⁽²⁶⁾. Existe um estudo britânico prospectivo randomizado já em fase de recrutamento de pacientes que visa avaliar a não inferioridade do tratamento local de tumores de mama de bom prognóstico de até 15 mm com VAE, quando comparado ao tratamento cirúrgico convencional⁽²⁶⁾. O objetivo do estudo é provar que é possível realizar o descalonamento do tratamento local das pacientes com câncer de mama inicial de bom prognóstico, sem prejuízo na segurança oncológica.

O presente artigo é uma série retrospectiva que visa a avaliar o potencial da VAE para o tratamento percutâneo de tumores de mama e procura estabelecer critérios de inclusão para seleção de pacientes para o procedimento.

REFERÊNCIAS

- 1- 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*. 2021May; 71(3):209-249.
- 2- Instituto Nacional do Câncer. Câncer de mama. Atlas de Mortalidade por Câncer. 2020 [acesso em: 15 maio 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>.
- 3- Autier P, Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine. *Eur J Cancer*. 2018 Feb;90:34-62.
- 4- Lannin DR, Wang S. Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? *N Engl J Med*. 2017; 376:2286-91
- 5- Duffy SW, et al. Beneficial Effect of Consecutive Screening Mammography Examinations on Mortality from Breast Cancer: A Prospective Study. *Radiology*. 2021 Jun;299(3):541-547
- 6- Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA*. 2009; 302:1685–92.
- 7- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *Engl J Med*. 2002 Oct17;347(16):1227-32.
- 8- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al, Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *Engl J Med*. 2002 Oct17;347(16):1233-41.
- 9- Kaufman CS Increasing Role of Oncoplastic Surgery for Breast Cancer..*Curr Oncol Rep*. 2019 Dec14;21(12):111.

- 10- Edmond SN, Shelby RA, Keefe FJ, Fisher HM, Schmidt JE, Soo MS et al. Persistent Breast Pain Among Women With Histories of Breast-conserving Surgery for Breast Cancer Compared With Women Without Histories of Breast Surgery or Cancer. *Clin J Pain*. 2017Jan;33(1):51-56.
- 11- Kornguth PJ, Keefe FJ, Wright KR, DeLong DM. Mammography pain in women treated conservatively for breast cancer. *J Pain*. 2000; 1:268–274.
- 12- Monib S, Abdelaziz MI. Cureus. Epidemiology and Predictive Factors for Persistent Breast Pain Following Breast-Conserving Surgery. 2021 Mar23;13(3):e14063.
- 13- Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo GS et al. 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*. 2017Aug;27(8):3199-3210.
- 14- Fine RE, Gilmore RC, Dietz JR, Boolbol SK, Berry MP, Han LK et al. 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.
- 15- Joe BN, Sickles EA. The evolution of breast imaging: past to present. *Radiology*. 2014 Nov;273(2 Suppl):S23-44.
- 16- Hatmaker AR, Donahue RMF, Tarpley JL, Pearson S. Cost-effective use of breast biopsy techniques in a Veterans health care system. *Am J Surg*. 2006.
- 17- O'Flynn EA, Wilson AR, Michell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clin Radiol*. 2010 Apr;65(4):259-70.
- 18- Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg*. 2019 Apr;43(4):1054-1061.
- 19- Parker SH, Burbank F. A practical approach to minimally invasive breast biopsy. *Radiology*. 1996 Jul.;200(1):11-20.

- 20- 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.
- 21- Sanderink WBG, Strobbe LJA, Bult P, Schlooz-Vries MS, Lardenoije S, Venderink DJ et al. Minimally invasive breast cancer excision using the breast lesion excision system under ultrasound guidance. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Nov;184(1):37-43
- 22- Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. 2021 Aug 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- 23- Image-Guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions, Interventional procedures guidance, NICE National Institute for Health and Care Excellence, 22 February 2006.
- 24- Pinder SE, Shaaban U, Deb R, Desai A, Gandhi U, Lee AHS et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clinical Radiology* 73 (2018)682e692.
- 25- Sharma N, Cornforss E, Cheung S, Preço H, Kearins O. The impact of vacuum-assisted excision in the management of indeterminate B3 lesions in the NHS Breast Screening Programme in England. *Clin Radiol.* 2021.
- 26- Morgan J, Potter S, Sharma N, McIntosh SA; Coles CE, Dodwell D et al. The SMALL Trial: A Big Change for Small Breast Cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019 Sep;31(9):659-663.

HIPÓTESE

A excisão assistida a vácuo é capaz de ressecar completamente carcinomas de mama, possibilitando no futuro o tratamento local dessas lesões por esse método em substituição ao tratamento cirúrgico padrão.

JUSTIFICATIVA

Com a descoberta de tumores de mama cada vez menores, muitos deles indolentes e de bom prognóstico, faz-se necessário buscar tratamentos locais eficazes do ponto de vista oncológico com menor morbidade para as pacientes. A ressecção cirúrgica do câncer de mama apresentou evolução considerável nas últimas décadas com o advento do tratamento conservador e da associação da ressecção oncológica com técnicas de cirurgia plástica (oncoplastia). Entretanto, mesmo com o significativo aprimoramento das técnicas cirúrgicas, ainda existem pacientes com sequelas como resultados inestéticos, cicatrizes hipertróficas ou queloides, retrações, dor local aguda e crônica, necessidade de afastamento das atividades laborais por período prolongado, efeitos adversos da indução anestésica, custos para sistema de saúde público e privado, dentre outros. Tentando reduzir o impacto do tratamento, muitos grupos internacionais pesquisam procedimentos minimamente invasivos para a abordagem local dessas lesões.

O presente estudo visa a avaliar a possibilidade de ressecção de carcinomas de mama com um método minimamente invasivo já amplamente utilizado para propedêutica e exérese de lesões benignas da mama, a excisão assistida a vácuo (popularmente conhecida como “mamotomia”) guiada por ultrassonografia ou estereotaxia.

OBJETIVOS

O objetivo desse estudo foi avaliar a possibilidade da ressecção de carcinomas de mama invasores e *in situ* com biópsia percutânea a vácuo e excisão assistida a vácuo, e avaliar fatores preditivos que possam indicar maior chance de ressecção completa dessas lesões pelo método.

MÉTODOS

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Belo Horizonte com o número 25761019.8.0000.5138. Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido das pacientes participantes do estudo para autorização ao acesso às informações de prontuário (em anexo). Os métodos, resultados e discussão desta Tese de Doutorado estão descritos no seguinte artigo preparado para publicação.

RESULTADOS – ARTIGO

Vacuum Assisted Excision (VAE): a potentially approach for percutaneous treatment of small breast tumors

Subtitle: VAE: approach for small breast tumors

Authors: C. N. Valadares¹, H. L. Couto¹, A. N. Soares², P. H. Toppa¹, B. P. Ricardo¹, S. A. McIntosh³, N. Sharma⁴, V. Resende¹

1- carolinanvaladares@gmail.com

2- enriquecouto@hotmail.com

¹ Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, BRAZIL

² Santa Casa Research and Education Institute, Belo Horizonte, BRAZIL

³ Patrick G Johnston Centre for Cancer Research, Queen's University Belfast, Belfast, UNITED KINGDOM

⁴ Breast Unit, Leeds Teaching Hospital NHS Trust, St James Hospital, Beckett Street, Leeds, LS97TF, UNITED KINGDOM.

The authors claim that there is no commercial conflict of interest in the subject of the study and there was not any source of any financial or material support.

SYNOPSIS

This is a retrospective analysis looking at the potential role of vacuum assisted excision (VAE) for the percutaneous treatment of low/intermediate risk breast cancer, compared to conventional surgical treatment.

ABSTRACT

Purpose: Evaluate vacuum assisted excision (VAE) for percutaneous treatment of breast cancers. **Methods:** Vacuum assisted biopsy (VAB) and VAE were performed for diagnostic purpose for malignancy confirmation of suspicious breast lesions, BI-RADS 4 or BI-RADS 5 or lesions with indeterminate potential of malignance on previous core biopsy (B3), prior to planned surgical excision, in 116 invasive breast cancers (IC) or ductal carcinoma in situ (DCIS) with complete histological data from VAB/VAE and surgery. Excision following VAB/VAE was defined as complete resection (CR) if there was no residual tumor in the surgical specimen, minimal residual disease (MRD) if residual tumor ≤ 3 mm, gross residual disease (GRD) if residual tumor > 3 mm and upgrade from DCIS on VAB/VAE to invasive cancer. CR and MRD were combined as potentially resected and treated percutaneously (PRTP). GRD and those with upgrade to invasive disease were determined not eligible for percutaneous treatment. Factors predictive of PRTP were evaluated. **Results:** Mean age was 55.6 years (20-91; SD 12,27). CR was seen in 29/116 cases (25%), MRD in 18/116 cases (15.5%), GRD in 64/116 cases (55.2%) and 5/116 cases (4.3%) were upgraded from DCIS to invasion, and those groups combined represented 47 cases of PRTP (40.5%) and 69 (59,5%) of tumors not eligible for percutaneous treatment. For 77 tumors ≤ 10 mm, 45 (58.5%) were PRTP. Multivariate analysis reveals significance for VAE ($p=0.008$, OR: 4.4, 95% CI), low/intermediate nuclear grade ($p=0.000$, OR: 12.5, 95% CI) and final tumor size (T) ≤ 10 mm ($p=0.000$, OR: 50.1, 95% CI) for PRTP. If Low/intermediate nuclear grade IC/DCIS ≤ 10 mm undergoes VAE, the chance of PRTP was 84.58%. **Conclusions:** Low/intermediate nuclear grade pT1a/b IC could be PRTP by VAE and should be considered for prospective randomized trials.

Keywords: Breast neoplasms, biopsy, needle, minimally Invasive surgical procedures, vacuum assisted excision

INTRODUCTION

In 2020 breast cancer was the most diagnosed female cancer, with an estimated 2.3 million new cases (11.7%) globally. It is the fifth leading cause of cancer deaths, accounting for 6.9% of cancer deaths worldwide⁽¹⁾. Since 1988 - 1995, mortality from breast cancer has been declining sharply in most high-income countries⁽²⁾. The inception of mammographic screening programs has led to increasing diagnosis of small breast cancers, many of which have favorable biological characteristics^(3,4).

Some of these tumors have excellent long-term outcomes, with 10-year breast cancer specific survival approaching 100%⁽⁵⁾. It is likely that such tumors may never become symptomatic within a patient's lifetime due to their indolent nature and may thus represent overdiagnosis. There has been much debate around the extent of overdiagnosis within mammographic screening programs. In the UK, an Independent Panel Review of the UK NHS Breast Screening Program concluded that for every breast cancer death prevented by screening, around three cancers were overdiagnosed and consequently overtreated⁽⁶⁾.

However, despite improvements in the understanding of tumor biology, there remains no way of identifying those small (T1a-T1b) tumors with broadly favourable characteristics (e.g. hormone receptor positive, HER2 negative) that are likely to progress or to become life-threatening. These all are generally treated in the same manner, usually with breast conserving surgery, adjuvant radiotherapy and endocrine therapy. These treatment modalities have associated physical and psychological morbidities for patients and costs for healthcare providers^(7,8,9). Thus, there is increasing interest in the de-escalation of loco-regional therapies for small screen-detected tumors.

Numerous image-guided ablative techniques have been described for the minimally invasive management of small tumors⁽¹⁰⁾. By their nature, however, majority of these techniques do not provide tumor tissue for histopathological assessment, and often require specialized equipment and expertise which is not readily available. However, vacuum-assisted excision (VAE) is a commonly used technique for both diagnostic and

therapeutic purposes and can be carried out under local anesthesia and image guidance. VAE is currently used to manage benign lesions⁽¹¹⁾ and lesions of uncertain malignant potential (B3 lesions), where the aim is to take 4g of tissue which would remove the lesion if small (≤ 15 mm in size) but otherwise allow representative sampling without complete resection if >15 mm in size^(12,13,14). More recently, there has been interest in the application of VAE for the percutaneous treatment of small breast cancers to potentially reduce morbidity and surgical overtreatment of screen-detected cancers⁽¹⁵⁾.

This retrospective series aimed to evaluate the potential of VAE for percutaneous treatment of small breast cancers and the eligible selection criteria.

METHODS

Patient eligibility and study design

The study was approved by the Ethical Committee of Santa Casa de Belo Horizonte by the number 25761019.8.0000.5138. Written informed consent was obtained for participation.

A total of 1061 diagnostic vacuum assisted biopsy (VAB) and diagnostic VAE of suspicious breast lesions, BI-RADS 4 or BI-RADS 5 or lesions with indeterminate potential of malignance in previous core biopsy (B3), performed in a single breast unit in Brazil from 04/13/2017-11/28/2020 were analyzed. The lesions were classified as mass, mass with calcifications or calcifications and none of them had a previous malignant core biopsy. Patients who had benign histological findings on VAE or VAB, who had malignancy confirmation but did not undergo final definitive surgery or where final surgical pathology was unavailable were excluded. This resulted in 116 cases of invasive breast cancers (IC) or ductal carcinoma in situ (DCIS) with complete data from surgical excision that were included in the analysis. Baseline demographic data was recorded. Data were collected on imaging, including baseline assessments, findings (mass +/- calcification), image guided approach to VAB/VAE (US/stereotactic) and maximum radiological tumor size (TI).

VAB/VAE procedure

Either a diagnostic VAB or a diagnostic VAE procedure was carried out according to the operator's standard practice, with no protocolization. Device, needle gauge used and the definition of VAB or VAE were at the discretion of the operating physician. A procedure was defined as a VAB when the lesion was not fully excised radiologically, or when fewer than 12 samples with 7G needle or 18 samples with 10G needle were taken. VAE was defined as either complete radiological excision of the lesion, or where more than 12 samples with 7G needle or 18 samples with 10G needle were taken⁽¹²⁾. No minimal number of core samples was required for VAE. A marker clip was placed at the site of the lesion for all VAB and VAE, and position confirmed by mammograms after the vacuum procedure.

VAB/VAE/ surgical pathological reports

All tissue samples were submitted for histopathological evaluation. Following assessment, maximum pathological tumor size following VAB/VAE (TV), VAB/VAE pathology diagnosis (invasive disease +/- DCIS), presence of DCIS with comedo necrosis, multifocality, multicentricity, bilaterality, recurrence, biomarker status (ER/PR/HER2/Ki67), morphological tumor type, nuclear and histological grades were all recorded. In case of multicentric or bilateral breast cancers only tumor measurements and outcomes of the tumor submitted to VAB/VAE were included. One patient with two multicentric nodules was submitted to two different VAB/VAE procedures, so this case was treated as two lesions.

Surgical procedures

All cases underwent surgical excision following VAB/VAE. After surgery, radiography of surgical specimen was performed to confirm the presence of the marker placed at VAB/VAE. All surgically excised tissue was submitted for histopathological evaluation. Sentinel node biopsy (SNB) was performed according to clinical practice.

Presence of residual invasive or in situ disease on the surgical specimen was noted. Excision following VAB/VAE was defined as: complete resection (CR) if there was no residual tumor at surgery, minimal residual disease (MRD) if residual tumor ≤ 3 mm, gross residual disease (GRD) if residual tumor > 3 mm and upgrade from DCIS on VAB/VAE to invasive cancer. CR and MRD were combined and considered as potentially resected and treated percutaneously (PRTP) by VAB/VAE. GRD and tumors where an upgrade to invasive disease was seen at excision were defined as not adequately treated percutaneously.

Adjuvant Treatment

All patients received adjuvant systemic therapy and radiotherapy according to Brazilian's Guideline for Breast Cancer Diagnose and Treatment from Brazilian Health Department⁽¹⁶⁾.

Statistical Analysis

Categorical data were summarized as counts and relative frequencies, and comparisons between groups of interest (tumors potentially resected and treated percutaneously X tumors not eligible for percutaneous treatment) were performed using the chi squared test, Fisher's exact test or Monte Carlo simulation depending on each specific case. Data were tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were summarized as mean \pm standard deviation (SD) and median (minimum value, maximum value). For continuous parametric variables, comparisons between groups were made using a two samples t-test and for non-parametric variables the Mann-Whitney test was used. For analyses using measurements from the same patients the paired t-test was used.

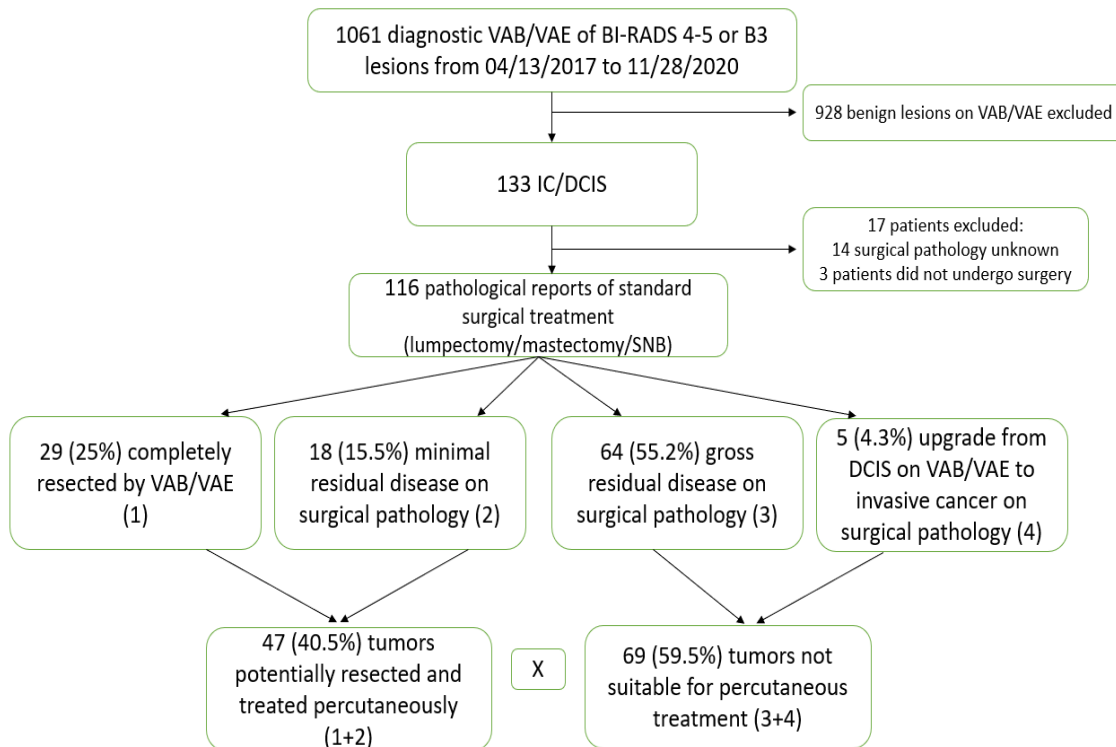
In order to identify possible imaging and pathologic characteristics of breast cancers that could predict potential complete resection (and thus potentially successful treatment with a minimally invasive approach), univariate and multivariate analyses were performed. For multivariate analyses, variables with at least 80% of total number of observations and $p \leq 0.20$ were included. Odds Ratio (OR) was calculated by the

“Backward Model”. In the final logistic multivariate model variables with statistical significance of $p < 0.05$ were retained. For definition of the final models the test likelihood ratio test was used. Analyses were carried out using SPSS 20.0 (IBM SPSS Version 20.0, Armonk, NY).

RESULTS

One thousand sixty-one diagnostic VAB/VAE procedures were reviewed. One hundred thirty-three breast cancers - invasive cancers (IC) and ductal carcinoma in situ (DCIS) - were identified. Seventeen cases were excluded due to lack of pathological data following subsequent surgical excision. One hundred sixteen lesions with paired VAB/VAE and surgical pathology data were evaluated (Figure 1). Factors predictive of PRTP were analyzed. In total 5/116 (4.3%) cases had multicentric or bilateral breast cancers; three had VAB/VAE only of one lesion and one had VAB/VAE from two different multicentric nodules. All cancers were reported separately in the data.

Figure 1: Patient identification



Source: the authors

Baseline Characteristics

Baseline characteristics, imaging findings and VAB/VAE details of all 116 cases are outlined in Table 1. Diagnostic VAB was carried out in 51/116 (44%) and diagnostic VAE in 65/116 (56%). On VAB/VAE analysis, 26 cases (22.4%) with invasive disease only, 47 cases (40.5%) with invasive/microinvasive disease with DCIS and 43 cases (37.1%) with DCIS only. On final pathological analysis (VAB/VAE and surgical specimen), 78/116 (67.2%) had invasive disease with or without DCIS and 38/116 (32.8%) with pure DCIS only.

Table 1 - Baseline characteristics, imaging findings and VAB/VAE details of all 116 patients evaluated

Patient characteristics	Total number = 116
Mean age in years (range)	55.66 ± 12.27 (20-91)
Mammograms/ultrasound findings	
Mass	49 (42.2%)
Calcification	36 (31.0%)
Mass with calcification	31 (26.7%)
Tumor size on imaging (mm) Mean ± SD (range)	11.67 ± 10.59 (4-88)
Multifocal	
Yes	15 (12.9%)
No	101 (87.0%)
Multicentric/Bilateral disease	
Yes	5 (4.3%)
No	111 (95.7%)
Local recurrence of previously treated cancer	
Yes	7 (6.0%)
No	109 (93.9%)
Procedure	
VAB	51 (44%)
VAE	65 (56%)
Image guided approach	
US	76 (65.5%)
Stereotactic	40 (34.5%)
Tumor size measured on VAB/VAE pathology (mm) Mean ± SD (range)	5.29 ± 2.89 (1-25)
VAB/VAE pathology diagnosis	
Invasive cancer	26 (22.4%)
Invasive cancer with DCIS	36 (31.0%)
DCIS	43 (37.0%)
DCIS with microinvasion	11 (9.5%)

Source: the authors

Surgical management

Surgical details are summarized in Table 2. For the 32 patients who did not undergo axillary surgery, 27 had pure DCIS. There were 5 invasive cancers that did not undergo axillary surgery: 4 elderly patients with immunohistochemistry like luminal subtype invasive breast cancers (surgical team decision) and one 53 years old patient with invasive local recurrence and previous axillary dissection.

For 11 cases of pure DCIS undergoing SNB: 6 were mastectomies, 5 were breast conserving procedures, in which 3 cases were suspicious for microinvasion, 1 was clinically suspicious for invasion and 1 was extensive high grade DCIS with comedo necrosis.

Table 2 - Details of definitive pathology after VAB/VAE and surgery in 116 patients

Final surgery following VAB/VAE	
Breast conserving surgery	89 (76.7%)
Mastectomy	26 (22.4%)
Unknown	1 (0.9%)
Measure of residual IC on surgery (mm)	Mean \pm SD = 2.95 \pm 5.48 (range 0-25)
Measure of residual DCIS on surgery (mm)	Mean \pm SD = 7.44 \pm 11.21 (range 0-65)
Final tumor invasive size (mm)	Mean \pm SD = 8.38 \pm 6.23 (range 0.8-25)
Final tumor in situ size (mm)	Mean \pm SD = 12.61 \pm 11.63 (range 2-65)
Residual disease findings at surgery:	
No residual tumor	29 (25%)
Minimal invasive residual disease	3 (2.6%)
Minimal in situ residual disease	9 (7.7%)
Minimal invasive and in situ residual disease	6 (5.2%)
Gross invasive residual disease	
Gross in situ residual disease	13 (11.2%)
Gross invasive and in situ residual disease	29 (25%)
DCIS with microinvasion residual disease	19 (16.4%)
	8 (6.9%)
Nuclear grade	
1	12 (10.3%)
2	56 (48.3%)
3	48 (41.4%)
Histologic Grade *	
1	18 (25.7%)
2	34 (48.6%)
3	16 (22.9%)
Unknown	2 (2,8%)

Presence of DCIS with comedonecrosis	
Yes	57 (49.1%)
No	58 (50%)
Unknown	1 (0.9%)
Nodal status	
N0	75 (64.7%)
N1-2	9 (7.7%)
No axillary surgery	32 (27.6%)
Estimated subtypes of invasive disease based on immunohistochemistry evaluation	
Luminal A	32 (27.6%)
Luminal B	25 (21.5%)
Luminal-HER	7 (6.0%)
HER2 enriched	6 (5.2%)
Triple negative	8 (6.9%)
Pure DCIS at VAB/VAE and surgery	38 (32.8%)

*pure DCIS (38 cases) and DCIS with microinvasion (8 cases) were excluded from this analysis

Source: the authors

Characteristics of tumors potentially resected and treated percutaneously

In total, 25% of lesions were completely resected by VAB/VAE, with a further 15.5% having minimal residual disease only. Thus, 40.5% of tumors were classified as potentially resected percutaneously. Table 3 summarizes the qualitative characteristics and table 4 the quantitative characteristics of patients grouped according to completeness of excision.

Table 3 - Qualitative characteristics of all groups and univariate analysis

P RTP				Tumors not eligible for percutaneous treatment			P value
	Complete resected by VAB/VAE	Minimal residual disease on surgical pathology	Total	Gross residual disease	Upgrade	Total	
Number of patients	29 (25%)	18 (15.5%)	47 (40.5%)	64 (55.2%)	5 (4.3%)	69 (59.5%)	
Final diagnosis:							
IC							
IC+ DCIS	12	0	12 (25.5%)	6	0	6 (8.7%)	
DCIS	9	15	24 (51.1%)	24	4	28 (40.6%)	
DCIS with microinvasion	8	2	10 (21.3%)	28	0	28 (40.6%)	
	0	1	1 (2.1%)	6	1	7 (10.1%)	
Age Mean \pm SD (range)	59.31 \pm 12.99 (31-91)	59.22 \pm 13.39 (33-79)	59.27 \pm 12.9 (31-91)	52.80 \pm 11.32 (20-76)	58.40 \pm 8.79 (44-66)	53.20 \pm 11.19 (20-76)	0.008
Tumor size on image (mm), Mean \pm SD (range)	8.03 \pm 4.02 (4-25)	9.28 \pm 3.29 (5-18)	8.50 \pm 3.77 (4-25)	15.49 \pm 14.47 (4-88)	9.33 \pm 4.04 (7-14)	15.00 \pm 14.00 (4-88)	0.008
Final tumor invasive size (mm) Mean \pm SD (range)	4.99 \pm 2.17 (2-11)	5.31 \pm 2.04 (1-8)	5.11 \pm 2.10 (1-11)	12.10 \pm 9.93 (1-25)	4.76 \pm 4.48 (0.8-12)	10.66 \pm 7.10 (0.80-25)	0.000

PRTP				Tumors not eligible for percutaneous treatment			P value
	Complete resected by VAB/VAE	Minimal residual disease on surgical pathology	Total	Gross residual disease	Upgrade	Total	
Final tumor in situ size (mm) Mean ± SD (range)	3.88 ± 1.25 (2-6)	2.25 ± 0.35 (2-2.5)	3.55 ± 1.30 (2-6)	15.96 ± 11.98 (5-65)		15.96 ± 11.98 (5-65)	0.000
Ki67 (%)	13.50 ± 14.99 (2-80)	21.56 ± 21.17 (3-80)	16.65 ± 17.88 (2-80)	25.80 ± 19.29 (2-90)	18.00 ± 21.68 (5-55)	25.46 ± 19.21 (2-90)	0.016

Source: the authors

Table 4 - Quantitative characteristics of all groups and univariate analysis

	P RTP			Tumors not eligible for percutaneous treatment			P value
	Complete resected by VAB/VAE n=29	Minimal residual disease on surgical pathology n=18	Total n=47	Gross residual disease n=64	Upgrade n=5	Total n=69	
VAB/VAE pathology diagnosis:							0.001
IC	12	4	16 (34%)	10	0	10 (14.5%)	
DCIS	8	2	10 (21.3%)	28	5	33 (47.8%)	
IC+DCIS	9	11	20 (42.6%)	16	0	16 (23.2%)	
DCIS w/microinvasion	0	1	1 (2.1%)	10	0	10 (14.5%)	
Presence of DCIS with comedo necrosis:							0.000
Yes	4	5	9 (19.1%)	45	3	48 (69.6%)	
No	24	13	37 (78.7%)	19	2	21 (30.4%)	
Unknown	1		1 (2.2%)				
Nuclear grade:							0.000
1	7	2	9 (19.1%)	2	1	3 (4.3%)	
2	20	12	32 (68.1%)	24	0	24 (34.8%)	
3	2	4	6 (12.8%)	38	4	42 (60.9%)	
Histologic grade:							0.083
1	10	2	12 (33.3%)	5	1	6 (17.7%)	
2	8	10	18 (50.0%)	14	2	16 (47.0%)	
3	2	3	5 (13.9%)	10	1	11 (32.4%)	
Unknown	1		1 (2.8%)	1		1 (2.9%)	

	P RTP			Tumors not eligible for percutaneous treatment			P value
	Complete resected by VAB/VAE n=29	Minimal residual disease on surgical pathology n=18	Total n=47	Gross residual disease n=64	Upgrade n=5	Total n=69	
Estimated subtypes of IC based on immunohistochemistry evaluation:							
Luminal A	13	8	21 (56.8%)	8	3	11 (26.8%)	0.074
Luminal B	5	5	10 (27.0%)	14	1	15 (36.6%)	
Luminal-HER	1	1	2 (5.4%)	5	0	5 (12.2%)	
Her-2 enriched	1	0	1 (2.7%)	4	1	5 (12.2%)	
Triple negative	1	2	3 (8.1%)	5	0	5 (12.2%)	
Luminal Her negative tumors (78 patients evaluated):							
Yes	18	13	31 (83.8%)	22	4	26 (63.4%)	0.043
No	3	3	6 (16.2%)	14	1	15 (36.6%)	
Her-2 (113 patients evaluated):							
Negative (0 or 1+)	26	16	42 (89.4%)	38	4	42 (63.6%)	0.004
Equivocal (2+)	0	0	0	2	0	2 (3%)	
Positive (3+)	3	2	5 (10.6%)	21	1	22 (33.3%)	
Ki-67 (112 patients evaluated):							
<14	19	9	28 (60.9%)	18	3	21 (31.8%)	0.004
≥14	9	9	18 (39.1%)	43	2	45 (68.2%)	

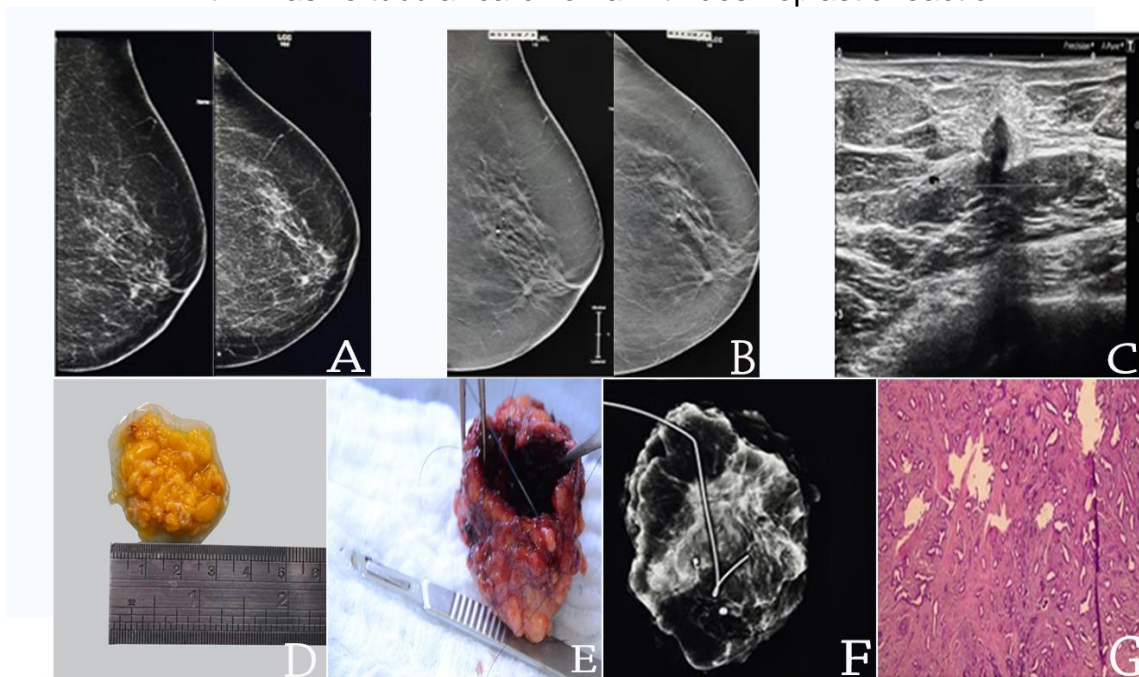
	P RTP			Tumors not eligible for percutaneous treatment			P value
	Complete resected by VAB/VAE n=29	Minimal residual disease on surgical pathology n=18	Total n=47	Gross residual disease n=64	Upgrade n=5	Total n=69	
Image guided approach:							
US	24	14	38 (80.9%)	36	2	38 (55.1%)	0.004
ST	5	4	9 (19.1%)	28	3	31 (44.9%)	
Procedure							
VAB	7	4	11 (23.4%)	38	2	40 (58%)	0.000
VAE	22	14	36 (76.6%)	26	3	29 (42%)	
Image finding							
Mass	19	10	29 (61.7%)	20	0	20 (29%)	0.001
Mass w/calcifications	6	5	11 (23.4%)	17	3	20 (29%)	
Calcifications	4	3	7 (14.9%)	27	2	29 (42%)	
Multifocal							
Yes	2	1	3 (6.4%)	12	0	12 (17.4%)	0.083
No	27	17	44 (93.6%)	52	5	57 (82.6%)	
Multicentric							
Yes	1	2	3 (6.4%)	2	0	2 (2.9%)	0.394
No	28	16	44 (93.6%)	62	5	67 (97.1%)	
Recurrence							
Yes	3	1	4 (8.5%)	3	0	3 (4.3%)	0.439
No	26	17	43 (91.5%)	61	5	66 (95.7%)	
Nodal status							
0+	19	14	33 (70.2%)	39	4	43 (62.3%)	0.915
N+	3	1	4 (8.5%)	5	0	5 (7.3%)	
No axillary surgery	7	3	10 (21.3%)	20	1	21 (30.4%)	

	P RTP			Tumors not eligible for percutaneous treatment			P value
	Complete resected by VAB/VAE n=29	Minimal residual disease on surgical pathology n=18	Total n=47	Gross residual disease n=64	Upgrade n=5	Total n=69	
Final Tumor size* – 113 patients evaluated:							
≤10mm	27	18	45 (97.8%)	33	4	37 (55.2%)	0.000
>10mm	1	0	1 (2.2%)	29	1	30 (44.8%)	

*Final tumor size considered the largest invasive pathological measurement in invasive cases and the largest in situ component in pure in situ cases. Source: the authors
Source: the authors

In the evaluation of the lesions completely excised and treated percutaneously, several factors were found on univariate analysis to be associated with complete excision or less than 3mm of residual disease. These included invasive disease, a tumor size of $\leq 10\text{mm}$, the presence of a mass lesion, unifocal disease, the absence of calcification, and an ultrasound guided procedure. Figure 2 illustrates a complete resected case.

Figure 2 - pT1b(8mm)pN0(0/4)sn luminal B invasive breast cancer completed resected by VAE (36 core samples 10G needle); (A) MLO/CC mammograms; (B) MLO/CC tomosynthesis slices; (C) US mass; (D) VAE specimen; (E) Surgical specimen after resection; (F) radiography of the surgical specimen with the marker on VAE site (G) HE histological slide of VAE sample, with invasive tubular carcinoma with desmoplastic reaction



Source: the authors

When invasive disease alone was considered, there was no association between immunohistochemistry like tumor and completeness of excision with VAE/VAB (although numbers in each subtype were small). Subgroup analysis of the completely excised invasive tumors demonstrated an overall small mean tumor size (7.5mm), all presented as either a mass or a mass with calcification, and none presented as pure mammographic microcalcification. In total, 19 cases underwent SLNB – 16 were node negative and 3 node positive – all were pT1a/b tumors, and 2 were immunohistochemistry like luminal A subtype and one luminal B.

Predictors of tumors potentially resected and treated percutaneously

There were 47 (40.5%) tumors which were PRTP, of which 10 (21.3%) were DCIS and 37 (78.7%) were invasive disease (12 pure IC, 24 IC + DCIS and 1 DCIS with microinvasion). When potential percutaneous treatment was considered in univariate analysis 15 factors were associated with PRTP considering $p \leq 0.05$ (Table 3 and 4). In multivariate analysis, only 3 factors remained associated with PRTP as shown in Table 5: a VAE procedure ($p=0.008$, OR: 4.4, 95% CI), low/intermediate nuclear grade ($p=0.000$, OR: 12.5, 95% CI) and final T ≤ 10 mm ($p=0.000$, OR: 50.1, 95% CI). In this retrospective analysis, the probability of PRTP of low/intermediate nuclear grade tumors smaller than 10mm undergoing VAE was 84.58%.

Table 5 - Multivariate analysis for tumors potentially resected and treated percutaneously

	B	p Value	OR	Inferior	Superior
VAE	1.474	0.008	4.365	1.465	13.011
Low/intermediate nuclear grade	2.528	0.000	12.523	3.962	39.585
Final T ≤ 10mm	3.915	0.000	50.162	5.792	434.406
Constante	-1.702	0.000	0.182		

Hosmer-Lemeshow Test = 0.450, Log likelihood = 88.38, Pseudo R = 0.582

Source: the authors

DISCUSSION

VAE is a convenient outpatient percutaneous procedure carried out under local anesthesia, which is well tolerated. It can be performed with vacuum biopsy devices, which are used globally for diagnostic purposes. This retrospective series of unselected cases submitted to diagnostic VAB/VAE showed that 25% of tumors were completely resected, with a further 15.5% of cases having minimal residual disease only. However, a further 55.2% of cases had gross residual disease following VAB/VAE, with 4.3% showing an upgrade from DCIS to invasive disease at surgery. This data suggests that with careful patient selection of patients likely to have very low

risk disease, or indolent disease unlikely to progress, it may be possible to completely excise breast cancer with percutaneous minimally invasive techniques.

Comparing VAB with VAE in this series, in the group of PRTP only 23% of cases were VAB and 76% were VAE. In the other group of tumors not eligible for percutaneous treatment, 58% of cases were submitted to VAB and only 42% to VAE, showing that for potential therapeutic purpose a VAE procedure should be recommended. Most of the cases with complete resection were of low/intermediate nuclear grade (93.1%), IC (72.4%), presenting with a mass lesion either with or without associated mammographic calcifications (86.2%). For invasive breast cancers, the data shows that it is possible to resect percutaneously ductal and lobular invasive cancers of all immunohistochemical subtypes smaller than 11mm in radiological evaluation, although the number of patients in each subtype is relatively small.

In those patients with invasive tumors completely resected by VAE, 3 (14%) were found to have nodal disease at SLNB, despite negative radiological staging at diagnosis – two luminal A tumors and one luminal B tumor according to immunohistochemical subtyping. All were pT1a/b tumors. Given the increasing use of molecular profiling in identifying patients at genomically low risk despite nodal disease ⁽¹⁷⁾, the question remains whether SLNB adds valuable prognostic information in the setting of minimally invasive local treatment, or whether SLNB can be safely omitted in this setting.

VAE was a less effective approach for the percutaneous treatment of DCIS. The largest DCIS completely resected by VAE was 6mm. DCIS represents just 8/29(27.6%) of all tumors completely resected and 10/47 (21.3%) of tumors potentially resected and treated percutaneously compared to 21/29 (72.4%) and 37/47 (78.7%) respectively for IC (p 0.001). Additionally, in this series there were 5 cases of DCIS which were upgraded from DCIS to IC following surgery. In our series lesions presenting with calcifications alone in the absence of an associated mass were much less likely to be completely excised.

Analysis of extent of residual disease following surgical excision allowed the evaluation of VAE for potential minimally invasive treatment of breast cancer. In this case series,

the procedure was performed with diagnostic rather than therapeutic intent. It could therefore be hypothesized that those cases with minimal residual disease $\leq 3\text{mm}$ could have been potentially resected in a procedure carried out with therapeutic intent. Furthermore, focally positive margin is defined as cancer invading for less than 4 mm in length the inked margin^(12,13) and omitting re-excision for focally positive margins after breast-conserving surgery does not impair disease-free and overall survival⁽¹⁸⁾ or the local regional recurrence rate⁽¹⁹⁾ in the context of appropriate adjuvant radiotherapy and endocrine therapy.

Clearly, where tumors are treated with VAE alone, conventional histopathological assessment of resection margins is not possible. However, it is important to bear in mind that clear margins following breast conserving surgery do not necessarily imply the absence of residual invasive disease in the breast. Negative margins are defined as no invasive tumor component and/or adjacent DCIS component touching the inked margin⁽¹⁸⁾ and close margins is defined as tumor less than 2 mm width from the inked margin⁽²⁰⁾. The rate of residual disease on close and focally positive margins is similar^(20,21).

Screening mammography has been associated with reduced mortality from breast cancer in women 40 to 70 years of age, with absolute risk reduction of 0.809 (0.742 - 0.833 CI)⁽²²⁾. Benchmarks reported by the Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) for mammography screening are median size of IC of 14mm, 77.3% of node negative cancers, 52.6% of minimal cancers (less than 1cm invasive cancers or in situ) and 74.8% of stage 0 and 1 cancers⁽²³⁾. Most of cancers detected on screening programs are small node negative cancers potentially eligible for percutaneous treatment.

Overdiagnosis in mammographic screening programs remains a significant problem, with reported rates ranging from 11-22%^(22,23,24,25,26,27). This has largely been attributed to a substantial increase in the detection of small tumors, often with favorable biological features, without any corresponding reduction in the incidence of larger tumors, nor indeed of metastatic disease⁽²⁴⁾. Local therapy remains an integral part of the treatment of such cancers; however, it is necessary to tailor treatment approaches to the needs

and preferences of the individual, minimizing treatment morbidity as far as possible while preserving oncological safety⁽¹⁵⁾. Thus, there is increasing interest using minimally invasive approaches for the local therapy of breast cancer, in part to address the issues around overdiagnosis and consequent overtreatment.

In this context, several percutaneous ablative techniques have been described, with high technical efficacy rates (>80%), low complication rates and acceptable local recurrence rates^(10,28). More recently, interim analysis of the ICE3 prospective, single-arm trial evaluating cryoablation for low-intermediate grade, biologically favorable tumors <15mm in women aged 60 years or older demonstrated an ipsilateral breast tumor recurrence rate of 2% after a mean follow up of 35 months⁽²⁹⁾. For 194 patients, who received successful cryoablation, the mean age was 75 years (range, 55-94 years). The mean tumor length was 8.1 mm (range, 8-14.9 mm), and the mean tumor width was 7.4 mm (range, 2.8-14 mm). Therefore, appears that ablation techniques may be useful in treating early-stage breast cancer, although there is a paucity of high-quality, randomized evidence comparing them with surgery to support adoption into clinical practice. However, ablative techniques by their nature disrupt the tumor and do not provide tissue for evaluation, which is required for histopathological assessment and increasingly for molecular profiling to guide selection of systemic therapies. Tumor size on image for PRTP by VAE was 8.50mm ± 3.77 (4-25). VAE differs from cryoablation, as cryoablation is an ablative technic, whereas VAE is based on resection allowing pathological evaluation of the specimen.

Another percutaneous excisional technique which allows histopathological evaluation of tumor margins is the Breast Lesion Excision System (BLES). The IPEX trial used BLES, which excises the lesion whole rather than piecemeal⁽³⁰⁾. The IPEX trial reported 124 cases of DCIS or IC, and following excision, 101 (81%) had clear histologic margins [average lesion size was 11 mm for both invasive cancers (4–20 mm) and DCIS (1.5–20 mm)]. However, the BLES device has now been withdrawn from the market, and has not been a widely available technique, unlike VAE technologies which are in common use across the globe.

Inevitably, there are some limitations to a retrospective single center case series of this nature. Patients were undergoing a diagnostic procedure, although the intent in some

cases would be therapeutic. At the time of the study, the technique for VAE was not standardized, nor was there standardized pathological reporting of specimens. Patient numbers are relatively small, particularly in respect of the immunohistochemical subtype analysis, which means that it is difficult to draw definitive conclusions about the ability to VAE to fully excise different subtypes of breast cancer. However, this study adds to the weight of data supporting the potential use of VAE for the treatment of small, biologically favorable screen-detected breast cancers. The ideal evaluation of this technique would require a large, multicenter randomized study such as the UK SMALL trial⁽¹⁰⁾.

SMALL 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 in NHS, United Kingdom, which is recruiting patients. The aim of the trial is to generate high-quality, practice-changing clinical evidence to support the safe de-escalation of surgical treatment within the context of standard adjuvant radiotherapy and endocrine therapy in selected patients and will evaluate both the requirement for re-excision after VAE and long-term local recurrence rates.

CONCLUSIONS

This data provides further evidence that small, low/intermediate nuclear grade pT1a/b breast tumors presenting as a mammographic/ultra-sound mass lesion can be completely excised and potentially treated percutaneously by VAE. Prospective trials supporting minimally invasive techniques are required to support evidence-based change in surgical practice.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to all breast surgeons and pathologists that provided data from surgical excision and the staff of Redimama who worked so hard in order of this achievement. But most importantly, the authors are grateful to every single patient who decided to join the study providing their data.

REFERENCES

- 1- 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*. 2021May; 71(3):209-249.
- 2- Autier P, Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine. *Eur J Cancer*. 2018 Feb;90:34-62.
- 3- Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA*. 2009; 302:1685–92.
- 4- Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec.130:725–34.
- 5- Lannin DR, Wang S. Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? *N Engl J Med*. 2017; 376:2286-91
- 6- Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson, SG. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. *Maggie Wilcox Lancet*. 2012 Nov 17;380(9855):1778-86.
- 7- Edmond SN, Shelby RA, Keefe FJ, Fisher HM, Schmidt JE, Soo MS et al. Persistent Breast Pain Among Women With Histories of Breast-conserving Surgery for Breast Cancer Compared With Women Without Histories of Breast Surgery or Cancer. *Clin J Pain*. 2017Jan;33(1):51-56.
- 8- Kornguth PJ, Keefe FJ, Wright KR, Delong DM. Mammography pain in women treated conservatively for breast cancer. *J Pain*. 2000; 1:268–274.
- 9- Monib S, Abdelaziz MI. *Cureus*. Epidemiology and Predictive Factors for Persistent Breast Pain Following Breast-Conserving Surgery. 2021 Mar23;13(3):e14063.

- 10-Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Alì M, Di Leo GS et al. 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.* 2017Aug;27(8):3199-3210.
- 11-NICE National Institute for Health and Care Excellence. Image-Guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions, *Interventional procedures guidance*, , 22 February 2006
- 12-Pinder SE, Shaaban U, Deb R, Desai A, Gandhi U, Lee AHS et al. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clinical Radiology* 73 (2018)682e692.
- 13-Sharma N, Cornforss E, Cheung S, Preço H, Kearins O. The impact of vacuum-assisted excision in the management of indeterminate B3 lesions in the NHS Breast Screening Programme in England. *Clin Radiol.* 2021.
- 14-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.
- 15-Morgan J, Potter S, Sharma N, McIntosh SA; Coles CE, Dodwell D et al. The SMALL Trial: A Big Change for Small Breast Cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019 Sep;31(9):659-663.
- 16-Brazilian's Guideline for Breast Cancer Diagnose and Treatment. [acesso em: 15 maio 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_DDT_CarcinomaDeMama_2018.pdf
- 17-Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF et al. *N Engl J Med.* 2021 Dec16;385(25):2336-2347.
- 18-Vos EL, Siesling S, Baaijens MHA, Verhoef C, Jager A, Voogd AC et al. 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.

- 19-Sorrentino L, Agozzino M, Albasini S, Bossi D, Mazzucchelli S, Vanna R et al. Involved margins after lumpectomy for breast cancer: Always to be re-excised? *Surg Oncol*. 2019 Sep;30:141-146.

- 20-Vos EL, Gaal J, Verhoef C, Brouwer K, van Deurzen CHM, Koppert LB. Focally positive margins in breast conserving surgery: Predictors, residual disease, and local recurrence. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Oct;43(10):1846-1854.

- 21-Fitzgerald S, Romanoff A, Cohen A, Schmidt H, Weltz C, Bleiweis LJ et al. Close and Positive Lumpectomy Margins are Associated with Similar Rates of Residual Disease with Additional Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(13):4270-4276.

- 22-Fuller MS, Lee CI, Elmore. Breast cancer screening: an evidence-based update. *JG.Med Clin North Am*. 2015 May;99(3):451-68.

- 23-Breast Cancer Surveillance Consortium. Performance Benchmarks for screening mammography. [acesso em: 15 maio 2022]. Disponível em: <https://www.bcsc-research.org/statistics/screening-performance-benchmarks>.

- 24-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.

- 25-Wallis MG. How do we manage overdiagnosis/overtreatment in breast screening? Wallis MG. *Clin Radiol*. 2018 Apr;73(4):372-380.

- 26-Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16;164(4):256-67.

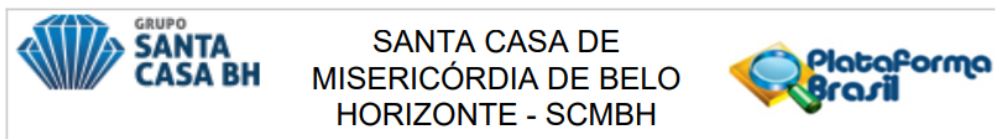
- 27-Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer.. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2399-405.

- 28-Van de Voort EMF, Struik GM, Birnie E, Moelker A, Verhoef C, Klem TMAL Thermal Ablation as an Alternative for Surgical Resection of Small (2 cm) Breast Cancers: A Meta-analysis. van de Voort EMF, Struik GM, Birnie E, Moelker A, Verhoef C, Klem TMAL. *Clin Breast Cancer*. 2021 Dec;21(6):e715-e730.

- 29-Fine RE, Gilmore RC, Dietz JR, Boolbol SK, Berry MP, Han LK et al. 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.
- 30-Sanderink WBG, Strobbe LJA, Bult P, Schlooz-Vries MS, Lardenoije S, Venderink DJ et al. Minimally invasive breast cancer excision using the breast lesion excision system under ultrasound guidance. Breast Cancer Res Treat. 2020 Nov;184(1):37-43.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio dos resultados apresentados por esse estudo retrospectivo, foi possível afirmar que existe a possibilidade de ressecção completa de carcinomas de mama por excisão assistida a vácuo. Também podemos inferir que foi possível selecionar melhor as candidatas que devem ser incluídas nos estudos prospectivos de não inferioridade do método quando comparado ao tratamento cirúrgico padrão.

ANEXO**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Análise de ressecção completa de tumores de mama iniciais submetidos à biópsia e ou excisão assistida à vácuo

Pesquisador: CAROLINA NAZARETH VALADARES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25761019.8.0000.5138

Instituição Proponente: INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA DA SANTA CASA DE BELO HORIZONTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.809.680

Apresentação do Projeto:

Análise de prontuário de pacientes submetidas a biópsia assistida a vácuo (VAB) ou exérese assistida à vácuo (VAE) de nódulos suspeitos menores ou iguais a 1,5 centímetros ou microcalcificações categoria 4 ou 5 Birads, com confirmação histológica de carcinoma de mama. Todas as pacientes

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Análise de ressecção completa de tumores de mama iniciais submetidos à biópsia e ou excisão assistida à vácuo

Prezada senhora:

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa que estudará a possibilidade de retirada completa do câncer de mama através da biópsia assistida a vácuo.

Você foi selecionada (a) porque preenche os critérios de inclusão do estudo, que consistem em: sexo feminino, idade entre 18 a 100 anos, ter sido submetida previamente a biópsia e ou excisão assistida a vácuo de nódulo ou microcalcificações categoria 4 ou 5 birads na Clínica Radiológica Ambulatorial Redimasto, que confirmou o diagnóstico histológico de câncer de mama.

Procedimentos do Estudo

A sua participação nesse estudo consiste em fornecer dados através da permissão para avaliar seu prontuário, onde todas as informações para a pesquisa serão coletadas e armazenadas em banco de dados criptografado.

Benefícios do Estudo

A senhora poderá fazer parte de uma pesquisa que provavelmente trará informações futuras importantes que poderão beneficiar mulheres no mundo todo com câncer de mama, com a possibilidade de tratamento menos danoso do tumor, sem necessidade de cirurgia. Além disso, contribuirá para a elaboração de artigos e livros científicos com a divulgação dos resultados da pesquisa.

Riscos e Desconfortos

Os riscos e desconfortos relacionados à pesquisa estão centrados na perda de confidencialidade dos dados levantados pelos pesquisadores. Para evitar tal risco, todos os dados coletados serão mantidos em planilhas criptografadas, em total sigilo, onde somente os pesquisadores envolvidos no projeto terão acesso a esses dados. Todos os seus dados coletados serão confidenciais, sua identidade não será revelada publicamente em hipótese alguma e somente os pesquisadores envolvidos neste projeto terão acesso a estas informações que serão utilizadas somente para fins de pesquisa.

Custos/Reembolso

Sua participação é muito importante e voluntária e, conseqüentemente, não haverá pagamento por participar desse estudo. Em contrapartida, você também não terá nenhum gasto.

Caráter Confidencial dos Registros

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre sua identidade em todas as fases da pesquisa. E quando da apresentação dos resultados em publicação científica ou educativa sua identidade ainda será confidencial, uma vez que os resultados são retrato de um grupo e não de uma pessoa.

Participação

Você tem o direito de não querer participar ou de sair deste estudo a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício, que tenha direito nesta instituição. Você também pode ser desligado do estudo a qualquer momento sem o seu consentimento, caso o estudo termine. Se você decidir retirar-se do estudo, favor notificar o pesquisador que esteja atendendo-o. O pesquisador responsável pelo estudo poderá fornecer qualquer esclarecimento, bastando contato no seguinte endereço e/ou telefone:

Nome do pesquisador:

Carolina Nazareth Valadares

Telefone: (031) 997914993

E-mail: carolinanvaladares@gmail.com

Outra maneira de satisfazer suas dúvidas quanto a esse estudo é entrar em contato com o nosso Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos. Trata-se de um setor que tem a finalidade de proteger o participante de pesquisa de qualquer risco envolvendo pesquisas, além de esclarecer qualquer dúvida sobre a sua participação.

O contato pode ser feito pelos meios abaixo:

Comitê de Ética em Pesquisa - Santa Casa BH Ensino e Pesquisa

Rua Álvares Maciel 611 - Santa Efigênia - BH -30150-250

comitedeetica@santacasabh.org.br - (31) 3238.8933

Belo Horizonte, _____ (Data)

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.

Nome do participante (letra de forma)

Assinatura do participante ou representante legal

Eu, Carolina Nazareth Valadares, comprometo-me a cumprir todas as exigências e responsabilidades a mim conferidas neste termo e na resolução 466/12.

Assinatura do pesquisador