

Acurácia da punção aspirativa por agulha fina e da punção por agulha grossa no diagnóstico de lesões mamárias

Diagnostic accuracy of the fine needle aspiration cytology and core needle biopsy as a diagnostic method for breast lesions

Artigo original

Palavras-chave

Neoplasias da mama/diagnóstico
Diagnóstico precoce
Biópsia por agulha
Biópsia por agulha fina
Validade dos testes

Keywords

Breast neoplasm/diagnosis
Early diagnosis
Biopsy, needle
Biopsy, fine-needle
Validity of tests

Resumo

OBJETIVO: avaliar a acurácia da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e da punção por agulha grossa (PAG) no diagnóstico da lesão mamária e do câncer de mama. **MÉTODOS:** trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e descritivo, baseado na busca em prontuários médicos. A PAAF e a PAG foram realizadas sequencialmente, como rotina do serviço de Mastologia. Os dois procedimentos percutâneos foram realizados em 233 pacientes, no período de março de 2005 a fevereiro de 2007. Foram incluídas mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, com alterações no exame clínico e/ou de imagem das mamas ou com histórico familiar de câncer de mama e/ou ovário. A PAAF e a PAG foram realizadas de acordo com as recomendações técnicas do Instituto Nacional de Câncer. Foram calculados o percentual de concordância, o coeficiente Kappa de Cohen, a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo e a acurácia da PAAF e da PAG, considerando como padrão-ouro a biópsia cirúrgica. **RESULTADOS:** a média de idade das pacientes foi de 49 anos ($\pm 12,7$), os tumores mediam em média 26,9 mm ($\pm 23,1$), e em 47,2% dos casos, tinham mais de 20 mm. A sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo e a acurácia foram maiores na PAG do que na PAAF, independentemente do tamanho da lesão mamária, tendo a PAG uma acurácia diagnóstica de 97,5% e a PAAF de 77,5%. **CONCLUSÃO:** apesar de a PAG mostrar maiores valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia que a PAAF, tanto para as lesões palpáveis quanto para as impalpáveis, o método permanece útil no diagnóstico minimamente invasivo das lesões mamárias, sobretudo quando seus resultados são analisados em conjunto com o exame clínico e de imagem.

Abstract

PURPOSE: to determine the accuracy of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and of core-needle biopsy (CNB) in diagnosing breast lumps and breast cancer. **METHODS:** this was a cross-sectional, retrospective and descriptive study based on the review of medical records. FNAB and CNB were carried out sequentially according to the routine of the Mastology Service. Both percutaneous procedures were applied to 233 patients during the period from March 2005 to February 2007. Women aged 18 years or more with changes in the clinical and/or image examination of the breast or a family history of breast and/or ovarian cancer were included. FNAB and CNB were carried out according to the technical recommendations of the National Institute of Cancer. The percentage of agreement, Cohen's Kappa coefficient, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and the accuracy of FNAB and CNB were calculated, considering the surgical biopsy as the gold standard. **RESULTS:** the average age of the patients was 49.0 years (± 12.7) and the tumors measured 26.9 mm on average (± 23.1), being larger than 20 mm in 47.2% of cases. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy were higher for CNB than for FNAB, regardless of the size of the breast lesion. The diagnostic accuracy was 97.5% for CNB and 77.5% for FNAB. **CONCLUSION:** although the CNB showed higher rates of sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy than FNAB for palpable and non-palpable breast lumps, the method remains useful for the minimally invasive diagnosis of mammary lesions, especially when its results are analyzed together with the clinical and imaging examination.

Correspondência:

Roberto José da Silva Vieira
Avenida Rui Barbosa, 716 – Flamengo
CEP: 22250-020 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil
E-mail: dr.vieira@gmail.com

Recebido

08/11/2009

Aceito com modificações

26/10/2010

Serviço de Mastologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹ Pós-graduanda (Mestrado) em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Mastologista do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Pós-graduanda (Doutorado) em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Coordenador de Educação do Instituto Nacional de Câncer – INCA; Professor Adjunto da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Chefe do Serviço de Mastologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professor da Pós-graduação em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Introdução

O câncer de mama tem sido motivo de constante e crescente preocupação. É considerado um importante problema de saúde pública mundial, não só pelo número de casos crescentes diagnosticados a cada ano, mas também pelo investimento financeiro necessário para equacionar as questões associadas ao seu diagnóstico e tratamento¹.

Para diagnóstico das lesões mamárias, os métodos de punção-biópsia percutânea são mais favoráveis em termos de custo, economizam tempo e apresentam menor morbidade em comparação com a intervenção cirúrgica. Os procedimentos percutâneos podem utilizar agulha fina (punção aspirativa por agulha fina – PAAF) ou agulha grossa (punção por agulha grossa – PAG). Na PAAF são aspiradas células, e o material é enviado para estudo citopatológico, enquanto na PAG são obtidos fragmentos teciduais que são submetidos à avaliação histopatológica².

A PAAF representa um método mais acessível tanto para as pacientes quanto para os médicos. Usualmente sem contraindicações, suas complicações são raras, o manuseio da técnica é simples, podendo ser praticada em ambulatório³. Em mãos experientes representa um ganho de tempo e de recursos que viabilizam a sua aplicação em programas de detecção precoce do câncer de mama, podendo representar um método importante para o diagnóstico do câncer de mama⁴. Sua maior limitação são as elevadas taxas variáveis de material insuficiente^{3,5,6}. Tais resultados podem ocorrer principalmente devido à coleta insuficiente de material pelo examinador ou por problemas de interpretação por parte do citopatologista⁴. Além disso, a PAAF apresenta grande variabilidade na validade de seus resultados, o que também limita seu uso⁵. Uma revisão da literatura médica, baseada em 31.340 punções, indicou que a sensibilidade e a especificidade da PAAF variaram muito entre os grupos estudados: de 65 a 98% e de 34 a 100%, respectivamente⁷. Apesar dessas limitações, a PAAF mantém sua importância no diagnóstico das lesões mamárias⁴.

Mais recentemente, vêm sendo introduzidas novas tecnologias como a PAG e a biópsia a vácuo. A PAG fornece mais informações sobre a lesão mamária, como a possibilidade de realização do diagnóstico das lesões benignas proliferativas com mais acurácia, a identificação do caráter invasor e do grau histológico da lesão, bem como o estudo imuno-histoquímico para identificação do status dos receptores hormonais e do HER-2, fundamentais para a terapêutica do câncer de mama⁸. Sua acurácia para o diagnóstico das lesões não palpáveis da mama vem se confirmando em uma série de estudos^{5,8,9}. Recentemente, o *Radiologic Diagnostic Oncology Group V Study* demonstrou, após analisar 2.403 casos, sensibilidade e especificidade de 97 e 100%, respectivamente¹⁰. Outro

estudo prospectivo e multicêntrico estimou que em uma série de 1.003 casos a sensibilidade e a especificidade da PAG foram de 91-92% e 98-100%, respectivamente¹¹. Entretanto, a PAG, apesar de ser um método de elevada acurácia, apresenta maior custo e nem toda a população, principalmente a residente na periferia dos grandes centros urbanos, tem acesso a este método diagnóstico.

Uma vez que ainda não há consenso estabelecido sobre a correspondência dos resultados da PAAF em relação à PAG para o diagnóstico das lesões mamárias, bem como da utilidade da PAAF no diagnóstico do tumor mamário¹², o presente estudo objetivou avaliar a acurácia desses métodos no diagnóstico de lesões mamárias suspeitas, tendo como referência o resultado histopatológico obtido por meio da biópsia cirúrgica.

Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e descritivo, em que foram analisados os resultados de PAAF e PAG guiada por ultrassonografia, como rotina, em pacientes do Serviço de Mastologia do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), entre março de 2005 e fevereiro de 2007. Os dois exames eram colhidos sequencialmente, nesta ordem, e encaminhados a laboratório para posterior análise.

Foram incluídas no estudo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, que apresentaram alteração ao exame clínico das mamas, incluindo tumores localmente avançados, ou com laudos de mamografia de alta resolução ou ultrassonografia categoria 4 ou 5 de BI-RADS®. Além disso, foram incluídas pacientes com idade igual ou superior a 35 anos e com histórico familiar de câncer de mama e/ou ovário que apresentavam laudos de mamografia de alta resolução ou ultrassonografia categoria 3 de BI-RADS®.

A PAAF e a PAG foram realizadas por um mesmo profissional em cada paciente e seguiram as recomendações técnicas do Instituto Nacional de Câncer¹³. Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade da paciente, tamanho e localização da lesão, classificação BI-RADS® por ultrassonografia, classificação de BI-RADS® pela mamografia de alta resolução, resultado dos exames citopatológico e histopatológico.

Para mostrar um desempenho (sensibilidade e especificidade) semelhante entre a PAAF e a PAG, seria necessário incluir neste estudo ao menos 153 mulheres, considerando-se, para ambos os testes, sensibilidade de 85%, especificidade de 95%¹⁴, diferença máxima entre os valores de 10%, nível de significância de 0,05 (unicaudal) e poder estatístico de 0,95. Este tamanho amostral não permite estratificar as pacientes quanto ao tamanho da lesão, classificação de BI-RADS® e se a lesão é palpável ou não.

Os resultados foram apresentados como porcentagens ou médias, acompanhadas dos respectivos desvios padrão. Os percentuais foram calculados com base em cifras válidas resultantes da exclusão dos valores desconhecidos (“missing values”). Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo de ambas as técnicas, tendo como padrão-ouro a biópsia cirúrgica. Para esse cálculo foram considerados três cenários: amostras insatisfatórias classificadas como malignas; amostras insatisfatórias classificadas como benignas e amostras insatisfatórias excluídas, conforme proposto por Pisano et al. (2001)⁵. O percentual de concordância e o coeficiente Kappa de Cohen foram utilizados para comparar as duas técnicas, sendo as amostras insatisfatórias classificadas como malignas (valores de Kappa < 0,20 = Fraca; 0,20-0,39 = Razoável; 0,40 - 0,59 = Moderada; 0,60- 0,79 = Substancial; 0,80 – 0,99 = Quase Perfeita; 1,00 = Perfeita)¹⁵. Para comparação da distribuição da natureza da lesão nos dois métodos foi utilizado o teste do χ^2 de Pearson. Foram considerados estatisticamente significantes os valores p menores que 0,05. As informações foram analisadas por meio do programa Epi Info®

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IFF da FIOCRUZ em Julho de 2007.

Resultados

Participaram do estudo 233 pacientes submetidas a ambos os testes (PAAF e PAG). A média de idade foi de 49 anos ($\pm 12,7$), 25,3% tinham menos de 40 anos e somente 6,4% apresentavam 70 anos ou mais. A mama esquerda (60,1%) e o quadrante superior externo (36,9%) foram os mais acometidos. Os tumores mediam, em média, 26,9 mm ($\pm 23,1$), 47,2% eram maiores que 20 mm e somente 6,9% tinham menos de 10 mm de diâmetro. Os laudos mamográficos e ultrassonográficos encontravam-se nas categorias 4 ou 5 de BI-RADS® em 64,9 e 66,9%, respectivamente.

Observou-se que em 45,5% das PAAF o resultado citopatológico foi benigno, em 24,9% provavelmente maligno ou maligno e em 29,6% insatisfatório. Para a PAG foram obtidos 61,4% de resultados benignos, 37,8% de provavelmente malignos ou malignos e 0,9% insatisfatório. Das 233 pacientes, 158 (67,8%) foram submetidas a cirurgia para exérese da lesão mamária, esclarecimento diagnóstico ou tratamento.

Nas 158 pacientes submetidas a cirurgia foram observados 92 casos (58,2%) de lesões malignas e 66 (41,8%) de lesões benignas. Os resultados da PAAF e PAG, de acordo com a natureza da lesão, estão descritos na Tabela 1. Das PAAF classificadas como lesão benigna, 25 (27,2%) eram lesões malignas e 37 (56,1%) benignas. Já entre as lesões classificadas como provavelmente malignas ou malignas, 56 (60,9%) tiveram malignidade confirmada

pela cirurgia e 2 (3%) apresentaram diagnóstico benigno. Finalmente, entre os diagnósticos insatisfatórios, 11 (12%) correspondiam a lesões malignas e 27 (40,9%) a benignas. No caso da PAG, foi observada apenas 1 (1,5%) amostra insatisfatória, cujo resultado definitivo cirúrgico foi benigno. Das PAG classificadas como benignas, 4 (4,3%) eram malignas e 65 (98,5%) benignas. Já entre as provavelmente malignas ou malignas, em todos os casos (88) foi confirmada a malignidade.

Conforme demonstrado na Tabela 2, a PAG apresentou maiores taxas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia quando as amostras insatisfatórias foram classificadas como malignas. Quando as amostras insatisfatórias

Tabela 1 - Resultados da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e da punção por agulha grossa (PAG), de acordo com a natureza da lesão (n=158)

Categorias diagnósticas	Resultado da biópsia cirúrgica			
	Maligna		Benigna	
	n	%	n	%
PAAF				
Benigno	25	27,2	37	56,1
Provavelmente maligno ou Maligno	56	60,9	2	3,0
Insatisfatório	11	12,0	27	40,9
PAG				
Benigno	4	4,3	65	98,5
Maligno	88	95,7	0	0,0
Insatisfatório	0	0,0	1	1,5

Valor p < 0,0001.

Tabela 2 - Cálculo do resultado do desempenho da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e da punção por agulha grossa (PAG) quando as amostras insatisfatórias foram consideradas malignas, benignas ou excluídas

Desempenho do teste	Cenários		
	Amostras insuficientes classificadas como malignas % (IC95%)	Amostras insuficientes classificadas como benignas % (IC95%)	Amostras insuficientes excluídas % (IC95%)
PAAF			
Sensibilidade	72,8 (62,4-81,3)	60,9 (50,1-70,7)	69,1 (57,8-78,9)
Especificidade	56,1 (43,3-68,1)	97,0 (88,5-99,5)	94,9 (81,4-99,1)
Valor preditivo positivo	69,8 (59,4-78,5)	96,6 (87,0-99,4)	96,6 (87,0-99,4)
Valor preditivo negativo	59,7 (46,5-71,7)	64,0 (53,7-73,2)	59,7 (46,5-71,7)
Acurácia	65,8 (57,8-73,1)	75,9 (68,4-82,2)	77,5 (68,8-84,4)
PAG			
Sensibilidade	95,7 (88,6-98,6)	95,7 (88,6-98,6)	95,7 (88,6-98,6)
Especificidade	98,5 (90,7-99,9)	100,0 (93,2-100,0)	100,0 (93,0-100,0)
Valor preditivo positivo	98,9 (93,0-99,9)	100,0 (94,8-100,0)	100,0 (94,8-100,0)
Valor preditivo negativo	94,2 (85,1-98,1)	94,3 (85,3-98,2)	94,2 (85,1-98,1)
Acurácia	96,8 (92,4-98,8)	97,5 (93,2-99,2)	97,5 (93,2-99,2)

foram classificadas como benignas ou excluídas, a PAAF e a PAG apresentaram valores semelhantes de especificidade e valor preditivo positivo, enquanto a PAG apresentou maior sensibilidade, valor preditivo negativo e acurácia.

A concordância direta encontrada entre a PAAF e a PAG foi de 60,1% (IC95%=53,5-66,4) e o coeficiente Kappa de Cohen encontrado foi de 0,36 (IC95%=0,26-0,46). A concordância (coeficiente Kappa de Cohen) encontrada entre a PAAF e a cirurgia foi de 0,29 e entre a PAG e a cirurgia foi de 0,94.

Discussão

Os resultados do estudo indicaram que a PAG apresentou melhores taxas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, quando comparada à PAAF. A superioridade da PAG foi confirmada nos três cenários analisados: quando as amostras insatisfatórias foram consideradas malignas, quando as amostras insatisfatórias foram consideradas benignas e quando as amostras insatisfatórias foram excluídas, com uma acurácia diagnóstica de 96,8, 97,5 e 97,5%, respectivamente. Já a PAAF apresentou acurácia diagnóstica de 65,8% quando as amostras insatisfatórias foram classificadas como malignas, de 75,9% quando as amostras insatisfatórias foram classificadas como benignas e de 77,5% quando as amostras insatisfatórias foram excluídas. Estes dados estão de acordo com os resultados obtidos por outros pesquisadores, ao demonstrarem valores de sensibilidade para a PAAF e para a PAG guiada por ultrassonografia de 83,1% e 96,7%, respectivamente, confirmando o melhor desempenho da PAG no que tange ao diagnóstico das lesões mamárias^{8,12}.

Quando associados em paralelo, os dois testes diagnósticos (PAAF e PAG) apresentaram um discreto aumento na especificidade, no valor preditivo positivo e na acurácia, se comparados a cada teste utilizado isoladamente, o que está de acordo com os resultados obtidos em outro estudo¹⁶ que mostrou que, para lesões maiores que 1 cm houve ganho nos valores de sensibilidade e redução nas taxas de exames inadequados. Cabe lembrar que, no presente estudo, 93% das lesões tinha mais de 1 cm.

Foi observada grande quantidade de material insatisfatório nas PAAF (29,6%), condizente com as observações de outros autores, que mostram taxas variando de 0 a 34%, o que pode levar ao atraso no diagnóstico do câncer de mama, apresentando-se como um obstáculo na utilização desta técnica diagnóstica^{3,5}. Também em relação à PAAF observou-se que 11 (7%) amostras que foram classificadas como insatisfatórias eram malignas e 27 (17%) eram benignas. Apesar da ocorrência de elevado percentual de material insatisfatório na realização da PAAF, essa limitação do método pode ser contornada com a repetição da punção, revisão da lâmina por citopatologista experiente e análise detalhada do exame clínico e da mamografia^{17,18}. De forma semelhante, a presença do citopatologista no momento do procedimento pode diminuir o número de amostras insatisfatórias, elevando a acurácia diagnóstica do teste⁵.

Os resultados da PAAF nunca devem ser analisados isoladamente. Sempre devem ser avaliados em conjunto com o exame clínico e de imagem, o denominado teste tríplice, que apresenta alta acurácia diagnóstica, com taxas de sensibilidade de 90% e especificidade de 100%¹⁹. Na presença de discordância entre os métodos do teste tríplice, faz-se necessário o prosseguimento da investigação diagnóstica definitiva da lesão, seja por PAG, biópsia a vácuo ou cirúrgica, para que não ocorra atraso no diagnóstico e principalmente, na terapêutica das pacientes com câncer de mama¹⁸.

Em contrapartida, na PAG foi observada apenas em 1 (0,6%) amostra insatisfatória, cujo diagnóstico definitivo foi benigno à cirurgia, demonstrando melhor desempenho no que diz respeito à adequação do material obtido para análise, em concordância com a maioria das publicações atuais que concluem, de um modo geral, que a PAG é um método diagnóstico superior à PAAF^{5,8}.

Conclui-se que a PAG mostrou-se superior à PAAF para o diagnóstico de lesões mamárias, com maior sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia. Cabe lembrar que a principal forma de diminuir a mortalidade e a morbidade por câncer de mama é por meio do diagnóstico precoce da doença. Portanto, é preciso que a PAG esteja acessível às mulheres com lesões mamárias para que o esclarecimento diagnóstico e o tratamento sejam precoces.

Referências

1. Molina L, Dalben I, De Luca LA. Análise das oportunidades de diagnóstico precoce para as neoplasias malignas de mama. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(2):185-90.
2. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L, Wobbes T. Preoperative cytological and histological diagnosis of breast lesions: a critical review. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(10): 934-40.
3. Freitas Junior R, Paulinelli RR, Moreira MAR. Fatores associados ao material insuficiente em punção aspirativa por agulha fina nos nódulos sólidos da mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23(10):635-9.
4. Vimpeli SM, Saarenmaa I, Huhtala H, Soimakallio S. Large-core needle biopsy versus fine-needle aspiration biopsy in solid breast

- lesions: comparison of costs and diagnostic value. *Acta Radiol.* 2008;49(8):863-9.
5. Pisano ED, Fajardo LL, Caudry DJ, Sneige N, Frable WJ, Berg WA, et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology.* 2001;219(3):785-92.
 6. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L. Indeterminate breast fine-needle aspiration: repeat aspiration or core needle biopsy? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(2):281-4.
 7. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. NIH Consensus Development Conference. *Am J Surg.* 1997;174(4):371-85.
 8. Usami S, Moriya T, Kasajima A, Suzuki A, Ishida T, Sasano H, et al. Pathological aspects of core needle biopsy for non-palpable breast lesions. *Breast Cancer.* 2005;12(4):272-8.
 9. Bukhari MH, Akhtar ZM. Comparison of accuracy of diagnostic modalities for evaluation of breast cancer with review of literature. *Diagn Cytopathol.* 2009;37(6):416-24.
 10. Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, Conolly J, et al. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions. results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V Study. *Acad Radiol.* 2004;11(3):293-308.
 11. Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL, Dershaw DD, Evans WP 3rd, Hunt R, et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial. *Radiology.* 2001;218(3):866-72.
 12. Chuo CB, Corder AP. Core biopsy vs fine needle aspiration cytology in a symptomatic breast clinic. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):374-8.
 13. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Diagnóstico histopatológico e citopatológico das lesões da mama. Rio de Janeiro: CONPREV; 2002.
 14. Hatada T, Ishii H, Ichii S, Okada K, Fujiwara Y, Yamamura T. Diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, and evaluation of combined use in the diagnosis of breast lesions. *Am J Coll Surg.* 2000;190(3):299-303.
 15. Szklo M, Javier Nieto F. *Epidemiology: beyond the basics.* Gaithersburg: Aspen Publishers; 2000.
 16. Barra AA, Gobbi H, Rezende CA, Gouvêa AP, Lucena CE, Reis JH, et al. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy according to tumor size of suspicious breast lesions. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(1):26-31.
 17. Bulgaresi P, Cariaggi MP, Bonardi L, Carozzi MF, Confortini M, Galanti L, et al. Analysis of morphologic patterns of fine-needle aspiration of the breast to reduce false-negative results in breast cytology. *Cancer.* 2005;105(3):152-7.
 18. Reis FJC, Andrade JM, Velludo MASL, Oliveira SA, Feitosa RB, Marana HRC, et al. Punção biópsia aspirativa (PBA) com agulha fina no diagnóstico diferencial de patologias da mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1998;20(4):209-13.
 19. Tse GM, Tan PH. Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: which is better? *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(1):1-8.