

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIRURGIA**

**ACURÁCIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA
POR AGULHA FINA E DA BIÓPSIA POR AGULHA
GROSSA NO DIAGNÓSTICO
DE TUMORES DE PARTES MOLES –
META-ANÁLISE DIAGNÓSTICA**

Autora: Luciana Schmidt Kirschnick

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss

Dissertação de Mestrado

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIRURGIA**

**ACURÁCIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA
POR AGULHA FINA E DA BIÓPSIA POR AGULHA
GROSSA NO DIAGNÓSTICO
DE TUMORES DE PARTES MOLES –
META-ANÁLISE DIAGNÓSTICA**

Autora: Luciana Schmidt Kirschnick

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss

Dissertação de Mestrado

2007

Ao meu querido e amado esposo, **Eduardo**, presente em todos momentos com seu amor incondicional.

Ao meu pai **Helmuth** e minha mãe **Nely**, com quem aprendi que os limites são relativos e os sonhos se concretizam em conquistas, mas que o estímulo seja sempre decorrente de sólidos valores éticos e morais.

Ao meu querido sobrinho, **Jean Paulo**, especialmente presente em nossa família e nossas vidas.

*“Para nossa avareza
o muito é pouco
Para nossa necessidade
o pouco é muito”.*

Sêneca

Agradecimentos

Agradeço a todos que possibilitaram que este trabalho fosse realizado. De maneira particular, agradeço

- à Professora Doutora **Maria Isabel Albano Edelweiss**, minha orientadora, por sua amizade, disponibilidade e incentivo que me auxiliaram na elaboração da dissertação;
- ao **Programa de Pós-Graduação em Cirurgia** da UFRGS pela oportunidade de aprimoramento acadêmico;
- à **Faculdade de Medicina** da UFRGS que sempre forneceu-me subsídios para crescer profissionalmente e como indivíduo;
- aos **professores** do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da UFRGS pelos conhecimentos transmitidos;
- aos **colegas** do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da UFRGS pelo incentivo e carinho;
- ao Professor Doutor **Airton Stein**, por sua disponibilidade e contribuição;
- à Doutora **Daniela Dornelles Rosa** por sua disponibilidade e valiosa colaboração no acervo de referências bibliográficas;
- ao colega **Omar Moreira Bacha** pelo seu auxílio e incentivo na busca de conhecimentos, no manejo das dificuldades e na solução de problemas;
- à colega **Andrea Teixeira Cadaval** pelo seu incentivo e auxílio nos momentos iniciais que me auxiliaram no crescimento científico;
- à **Ana Lúcia Leitão Carraro**, responsável pela tradução e revisão dos textos em inglês, por sua eficiência e sugestões, além de seu carinho e disponibilidade;
- a **Estela Maris Araripe** e **Helena Costa**, funcionárias da Secretaria do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da UFRGS, pela eficiência no atendimento, disponibilidade e ajuda na resolução de dificuldades;
- a **todos** aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram na realização desta Dissertação de Mestrado.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

1 – INTRODUÇÃO	11
1.1 – Referências Bibliográficas	15
2 – ARTIGO DE REVISÃO	18
2.1 – Resumo	19
2.2 – Abstract	20
2.3 – Introdução	21
2.4 – Particularidades da PAAF e da CB	22
2.5 – Acurácia Diagnóstica	26
2.6 – Características do Laudo Patológico	28
2.7 – Achados Morfológicos Gerais	29
2.8 – Conclusão	30
2.9 – Referências Bibliográficas	32
3 – OBJETIVOS	38
4 – ARTIGO ORIGINAL 1 (FINE NEEDLE ASPIRATION)	40
4.1 – Abstract.....	41
4.2 – Introduction.....	42
4.3 – Methods	43
4.3.1 –Identifying the Studies	43
4.3.2 – Selection Criteria	43
4.3.3 – Methodological Quality Assessment	44
4.3.4 – Data Collection	45
4.3.5 – Statistical Analysis	45
4.4 – Results.....	46
4.4.1 – Identification of Studies and Eligibility	46
4.4.2 – Study Description	47
4.5 – Discussion	48
4.6 – References	53

5 – ARTIGO ORIGINAL 2 (CORE BIOPSY)	63
5.1 – Abstract	64
5.2 – Introduction	65
5.3 – Material and Methods	66
5.3.1 –Identifying the Studies	66
5.3.2 – Selection Criteria	66
5.3.3 – Methodological Quality Assessment	67
5.3.4 – Data Collection	67
5.3.5 – Statistical Analysis	68
5.4 – Results	69
5.4.1 – Identification of Studies and Eligibility	69
5.4.2 – Study Description	70
5.5 – Discussion	71
5.6 – References	75
6 – ANEXOS	85

Lista de Abreviaturas

BE	Biópsia excisional
CB	<i>Core biopsy</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
DOR	<i>Diagnostic odds ratio</i>
EB	<i>Excisional biopsy</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
FNA	<i>Fine needle aspiration</i>
FNCLCC	<i>French Fédération Nationale dès Centres de Lutte Contre lê Cancer</i>
I ²	<i>Inconsistency</i>
LR	<i>Likelihood ratio</i>
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MEDLINE	<i>Medical Literature Retrievel System Online</i>
MetaDisc	Software para metanálise de testes diagnósticos
NCI	<i>United Sates National Cancer</i>
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PUBMED	<i>Online database of scientific literature</i>
STARD	<i>Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy</i>

Lista de Tabelas

ARTIGO DE REVISÃO

Tabela 1 – Características dos exames diagnósticos36

Tabela 2 – Avaliação dos resultados morfológicos37

ARTIGO ORIGINAL 1 (FNA)

Table 1 – Characteristics of studies included on analysis56

Table 2 – Contingency table for soft tissue tumors57

Table 3 – Accuracy of FNA in malignant and benign diagnosis of soft tissue tumors .58

Table 4 – Accuracy of FNA in specific diagnosis of soft tissue tumors59

ARTIGO ORIGINAL 2 (CB)

Table 1 – Characteristics of studies included on analysis78

Table 2 – Contingency table for soft tissue tumors79

Table 3 – Accuracy of *core biopsy* in the malignant and benign diagnosis of soft tissue tumors80

Table 4 – Accuracy of core biopsy in the specific diagnosis of soft tissue tumors ...81

Lista de Figuras

ARTIGO ORIGINAL 1 (FNA)

Figure 1 – Study selection process60

Figure 2 – Accuracy of FNA in the malignant and benign diagnosis61

Figure 3 – Accuracy of FNA in the specific diagnosis of soft tissue tumors62

ARTIGO ORIGINAL 2 (CB)

Figure 1 – Study selection process82

Figure 2 – Accuracy of core biopsy in the malignant and benign diagnosis of soft tissue
tumors83

Figure 3 – Accuracy of core biopsy in the specific diagnosis of soft tissue tumors84

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Os tumores de origem mesenquimal representam um desafio diagnóstico em patologia cirúrgica, pois constituem um grupo complexo e variado morfológicamente, exibindo ampla classificação histológica¹. A grande maioria dos tumores de partes moles é benigna, com elevada taxa de cura após excisão cirúrgica. As neoplasias mesenquimais malignas constituem menos de 1% de todos os tumores malignos; entretanto, representam tumores de elevada mortalidade, uma vez que existem mais de cinquenta subtipos histológicos² e, geralmente, com características clínicas e prognósticos singulares.

As informações obtidas através do diagnóstico morfológico de tumores de partes moles têm papel relevante na elaboração de um plano terapêutico e na determinação do prognóstico da doença.³⁻⁵ Biópsia incisional aberta e/ou excisional têm sido tradicionalmente utilizadas como padrão-ouro, pois garantem amostra tecidual adequada para avaliação patológica, inclusive para estudos moleculares. Entretanto, nos últimos anos, a acurácia diagnóstica da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e da biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) têm sido descritas como muito próximas daquela obtida com a biópsia aberta⁶⁻¹². Comparativamente à biópsia aberta, a PAAF e a *core biopsy* são menos invasivas, causam menos complicações e apresentam menor custo. A principal limitação suscitada a respeito destes testes diagnósticos é fornecer amostras limitadas, nas quais nem sempre é possível realizar avaliação morfológica completa da lesão^{3,6}.

Rotineiramente usam-se PAAF e a *core biopsy* como instrumentos no diagnóstico de várias lesões benignas e malignas. Em diversas subespecialidades encontramos resultados com adequadas evidências a respeito destes testes diagnósticos.

Em mama e tireóide, por exemplo, esses métodos têm apresentado acurácia diagnóstica significativa, com resultados muito semelhantes ao padrão-ouro ^{2,13,14,15}. Em tumores de partes moles, entretanto, ainda existem controvérsias a respeito da real acurácia diagnóstica destes testes. Diversos estudos ainda apresentam resultados inconclusivos, evidências científicas restritas e/ou qualidade metodológica inconsistente ³⁻⁶.

Entretanto, é possível avaliar sistematicamente as informações disponíveis sobre o assunto, tentando sumarizar os dados obtidos através de critérios baseados em evidências científicas e metodológicas ¹⁶.

Nas últimas décadas o número de testes diagnósticos disponíveis tem crescido consideravelmente. Assim como para as novas tecnologias médicas em geral, os novos testes diagnósticos devem ser rigorosamente avaliados previamente à sua introdução na prática diária. O número de estudos sobre testes diagnósticos tem aumentado nos últimos anos, porém muitos destes têm apresentado qualidade metodológica questionável. Repetidamente poucos estudos preenchem todos os critérios metodológicos, dificultando a validação da interpretação e a aplicabilidades dos resultados encontrados. Portanto, é necessário utilizar e interpretar as informações segundo as evidências verdadeiramente encontradas ²⁵.

Com o propósito de avaliar a qualidade metodológica e, conseqüentemente, os resultados apresentados pelos estudos sobre testes diagnósticos, estão sendo realizadas revisões sistemáticas diagnósticas, segundo critérios metodológicos já bem estabelecidos ^{16,26-32}. A literatura apresenta dados suficientes para realização de pesquisa de estudos diagnósticos nos bancos de dados EMBASE e MEDLINE, através de estratégias baseadas em critérios metodologicamente precisos ^{30,31}. Bossuyt et al, com o objetivo de aperfeiçoar o relato e generalização dos dados dos artigos, desenvolveram um protocolo padrão para estudos de acurácia diagnóstica (STARD

checklist)²⁶. Devillé et al elaboraram um roteiro para realização de revisões sistemáticas de estudos diagnósticos, apresentando sugestões de estratégias de busca em banco de dados (MEDLINE), avaliação da qualidade metodológica, extração e análise dos dados e avaliação da presença de heterogeneidade¹⁶. Lijmer et al avaliaram a presença de vieses em estudos de testes diagnósticos e demonstraram que aqueles estudos com qualidade metodológica inadequada podem superestimar a acurácia dos testes diagnósticos, comprometendo a generalização dos resultados encontrados²⁵. Em patologia cirúrgica, assim como nas demais áreas da prática médica, a Medicina Baseada em Evidências (MBE) tem demonstrado grande aplicabilidade e tem seguido as mesmas orientações de qualquer outra área na clínica médica na busca de evidências, tornando os resultados mensuráveis e passíveis de generalizações para condutas diagnósticas.

As informações obtidas com o diagnóstico patológico de lesões mesenquimais são fundamentais para determinar a terapia adequada e o prognóstico da doença³. Para tanto, se faz necessária interpretação e validação metodológica das evidências encontradas até o momento a respeito da PAAF e da *core biopsy* como testes diagnósticos nestas lesões. Em função destas incertezas, que suscitam controvérsias quanto à melhor abordagem diagnóstica de tumores de partes moles, planejamos realizar este estudo de meta-análise diagnóstica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors. Ed Churchill Livingstone; 2nd edition; 2000; vol 2.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of Soft Tissue and Bone. IARC Press; 2000.
3. Yang YJ, Damron TA. Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions. Arch Pathol Lab Med 2004; 128(7):759-764.
4. López J, del Cura J, Zabala R, Bilbao F. Usefulness and limitations of ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of musculoskeletal tumours. APMIS 2005; 113:353-360.
5. Yao L, Nelson SD, Seeger LL, Eckardt JI, Eilber FR. Primary musculoskeletal neoplasm: effectiveness of core-needle biopsy. Radiology 1999; 212:682-686.
6. Hoerber I, Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. Annals Surg Oncol 2000; 8(1):80-89.
7. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. J Bone Joint Surg 1996; 78:644-649.
8. Kilpatrick SE, Geisinger KR. Soft tissue sarcomas: the usefulness and limitations of fine-needle aspiration biopsy. Am J Clin Pathol 1998; 110(1):50-68.
9. Nagira K, Yamamoto T, Akisue T, Marui T, Hitora T, Nakatani T, Kurosaka M, Ohbayashi C. Reliability of fine-needle aspiration biopsy in the initial diagnosis of soft tissue lesions. Diagn Cytopathol 2002; 27:354-361.
10. Wakely PE Jr, Kneisl JS. Soft tissue aspiration cytopathology. Cancer 2000; 90:292-298.
11. Issakov J, Flusser G, Kollender Y, Merimsky O, Lifschitz-Mercer B, Meller I. Computed tomography-guided core needle biopsy for bone and soft tissue tumors. IMAJ 2003; 5:28-30.
12. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. Cancer 2000; 89(12):2677-2686.

13. Rosen PP. Breast pathology: diagnosis by needle core biopsy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers 2001, 2nd edition.
14. Tavassoli FA. Pathology of the breast. McGraw-Hill Professional 1999, 2nd edition.
15. Orell SR, Sterrett GF, Whitaker D. Fine needle aspiration cytology. Elsevier Churchill Livingstone 2005, 4th edition.
16. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HCW, van der Windt DAWM, Bezemer PD. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: Didactic Guidelines. BMC Medical Research Methodology 2002; 2:9-23.
Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/2/9>
17. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van de Meulen JHP, Bossuyt PM. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999; 282:1061-1066.
18. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy. The STARD initiative. Annals Int Med 2003; 138:40-44.
19. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. Health Technology Assessment 2005; 9(12).
20. Battaglia M, Bucher H, Egger M, Grossenbacher F, Minder C, Pewsner D. The Bayes library of diagnostic studies and reviews 2002, 2nd edition.
21. Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from MEDLINE: analytical survey. BMJ 2004; 328:1040-1044.
22. Wilczynski NL, Haynes RB. EMBASE search strategies for identifying methodologically sound diagnostic studies for use by clinicians and researchers. BMC Medicine 2005; 3:7. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/3/7>
23. Bachmann LM, Coray R, Estermann P, Riet G. Identifying diagnostic studies in MEDLINE: reducing the number needed to read. J Am Med Inform Assoc 2002; 9:653-658.
24. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijmen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of

diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Research
Methodol 2003; 3:25. Available at: [http://www.biomedcentral.com/1471-
2288/3/25](http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25)

ARTIGO DE REVISÃO

**CARACTERÍSTICAS DA PUNÇÃO ASPIRATIVA
POR AGULHA FINA (PAAF) E DA CORE BIOPSY
EM TUMORES DE PARTES MOLES**

Luciana Schmidt Kirschnick

Maria Isabel Edelweiss

RESUMO

Objetivo – Revisar o valor da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e da *core biopsy* (CB) no diagnóstico de tumores de partes moles (TPM).

Delineamento do Estudo – Revisão da literatura com ênfase em princípios gerais de investigação, avaliação multidisciplinar, indicações, aspectos diagnósticos e laudos citohistopatológicos.

Resultados – A PAAF e a CB são exames diagnósticos que apresentam boa acurácia no diagnóstico de TPM, apesar de alguns dados controversos na literatura. Quanto ao diagnóstico maligno e benigno a PAAF e a CB apresentam, respectivamente, sensibilidade de 77 a 92,7% e 99% e especificidade de 85 a 100% e 100%. No diagnóstico específico, a sensibilidade é de 32-71,4% para PAAF e 94% para CB e a especificidade 35,3-75% e 60-100%, respectivamente. As complicações dos métodos não costumam ser significativas, o que não contra indica a sua execução. Os aspectos morfológicos identificados nos exames permitem, na maioria das vezes, elaboração de um laudo diagnóstico adequado, frente às limitações dos métodos e a diversidade morfológica das lesões de partes moles.

Conclusões – A PAAF e a CB são métodos com boa acurácia diagnóstica para TPM. Entretanto, na literatura disponível, não existem dados suficientes e com qualidade metodológica adequada que permitam eleger estes exames como substitutos definitivos ao padrão-ouro no diagnóstico destes tumores.

Palavras-chave – Punção aspirativa por agulha fina, core biopsy, acurácia diagnóstica, tumores de partes moles, patologia, citologia.

ABSTRACT

Objective – To review the value of fine needle aspiration biopsy (FNAB) and core biopsy (CB) in the diagnosis of soft tissue tumors (STT).

Study design – Review of the literature with emphasis in general investigation, multidisciplinary evaluation, indications, diagnostic pitfalls and final cyto and histopathology report.

Results – FNAB and CB are methods diagnostic with high accuracy in the diagnosis of STT, despite of some controversies in the literature. For malignant and benign diagnosis FNAB and CB show, respectively, sensitivity of 77-99.7% and 99% and specificity of 85-100% and 100%. In the specific diagnosis sensitivity is 32-71.4% for FNAB and 94% for CB and specificity is 35.3-75% and 60-100%, respectively. The complications usually are not important. The morphologic characteristics identified allow perform an adequate diagnostic report, despite of limitations of the methods and diversity of soft tissue tumors.

Conclusions – FNAB and CB are methods with high accuracy in the diagnosis of STT. However, in the current literature, there are not sufficient data that make possible choose these methods as substitutes to gold-standard in the STT diagnosis.

Key-words – Fine needle aspiration biopsy, core biopsy, diagnostic accuracy, soft tissue tumors, pathology, histology, cytology.

INTRODUÇÃO

A utilização da PAAF e da CB tem aumentado significativamente na investigação de diversas lesões benignas e malignas, mostrando-se uma ferramenta valiosa no diagnóstico patológico e na conduta terapêutica de várias entidades¹. Em 1931, Coley² relatou o primeiro caso de biópsia por agulha em tumores de partes moles. Desde então, persistem controvérsias na literatura a respeito da verdadeira acurácia destes métodos, especialmente como modalidade definitiva no diagnóstico dos tumores de partes moles^{3,4,5}.

Um diagnóstico acurado depende de múltiplos fatores, tais como execução correta da técnica e sua aplicabilidade, escolha do teste mais apropriado para uma situação clínica em particular, sensibilidade e especificidade do método e a interpretação dos resultados em consonância com o quadro clínico. Não obstante, em diversas situações, um manejo multidisciplinar pode aumentar ainda mais a acurácia de qualquer método diagnóstico.⁶ Em tumores de partes moles e ósseos é praticamente mandatário o trabalho em conjunto do cirurgião, com o radiologista e o patologista. Este trabalho em equipe permite maximizar a acurácia diagnóstica das lesões e, conseqüentemente, minimizar a proporção de biópsias excisionais e/ou incisionais abertas com propósito diagnóstico, além de aumentar o número de diagnósticos de lesões malignas previamente à cirurgia^{7,8,9}.

As correlações clínico-radiológicas podem fornecer informações complementares e significativas na elaboração diagnóstica. Uma informação clínica crucial, por exemplo, é a idade do paciente, considerando-se que muitas lesões de partes moles são mais prevalentes em determinados grupos etários. Além disso, dados a respeito da localização da lesão, se profunda ou superficial; presença ou ausência de comprometimento ósseo; tamanho; relação com estruturas vizinhas, como nervos e

vasos; graus de heterogeneidade, tais como formação cística, hemorragia, ou conteúdo adiposo, quando associados aos achados citomorfológicos permitem estreitar a janela de diagnósticos diferenciais e evitar possíveis erros diagnósticos. ^{10,11}.

A PAAF e a CB apresentam múltiplas vantagens em relação à biópsia excisional e/ou aberta incisional, métodos ainda hoje considerados padrão-ouro no diagnóstico de lesões de partes moles. Dessas tanto a PAAF quanto a CB são métodos menos invasivos, causam menos complicações, têm menor custo e menor tempo de execução, não exigem internação hospitalar, podem ser repetidas inúmeras vezes e, na amostra obtida podem ser usadas associadas técnicas imunoistoquímicas e, por vezes, estudos moleculares ^{3,5,7}. Em função das controvérsias persistentes em relação ao valor da PAAF e da CB como métodos diagnósticos nos tumores de partes moles realizamos a presente revisão da literatura.

PARTICULARIDADES DA PAAF E DA CORE BIOPSY

Apesar de não serem consideradas como padrão-ouro no diagnóstico de tumores de partes moles, a PAAF e a CB são métodos com boa acurácia, apresentando sensibilidade e especificidade maiores de 90% ^{3,5,7}. Não mostrando, dessa forma, desvantagem significativa em relação a biópsia incisional aberta e/ou excisional que apresentam sensibilidade e especificidade de até 100%. Os dois exames são métodos independentes e fornecem informações satisfatórias quando realizados separadamente. Entretanto, em determinadas situações podem ser feitos de maneira complementar, visando construir um quadro morfológico mais completo da lesão e, assim, evitar a realização de um procedimento cirúrgico definitivo com fins diagnósticos¹². Entretanto, a decisão de usar PAAF e/ou CB dependerá de vários fatores como, por exemplo a disponibilidade de métodos de imagem acessórios.

A PAAF apresenta suas peculiaridades como exame diagnóstico, sendo que seus resultados estão muito relacionados com o tipo histológico e/ou grau da lesão. Apresenta diversas vantagens como método, tais como baixo custo, não necessitando de anestesia local na maioria dos casos e, ainda, por apresentar poucas complicações. Uma vantagem significativa como método diagnóstico é obter rapidamente amostras adequadas da lesão, podendo representá-la amplamente em um único procedimento. Além disso, os resultados são disponibilizados rapidamente e, na presença de citopatologista, pode ser de imediato^{3-6,13,14}. Entretanto, apresenta também suas limitações como exame diagnóstico, pois a sua execução requer treinamento adequado para a coleta da punção e na preparação dos esfregaços. Outro fator importante é que as amostras obtidas não fornecem informações completas do quadro histológico da lesão, e muitas vezes não permitem graduar e definir precisamente o tipo histológico da neoplasia a ser analisada. Além disso, em algumas situações a PAAF não disponibiliza material suficiente para estudos moleculares complementares e apresenta dificuldade em fornecer material de lesões com estroma hialinizado, denso e/ou hipocelular^{3,5,6,13-15}.

A CB tem sido utilizada rotineiramente na investigação de diversos órgãos, e, da mesma forma, sua credibilidade em tumores de partes moles tem aumentado consideravelmente, apresentando acurácia diagnóstica muito semelhante à biópsia aberta. Apresenta conhecidas vantagens como instrumento diagnóstico, uma vez que fornece maior representatividade do quadro histológico da lesão e dos achados morfológicos que permitem diferenciar com maior confiabilidade os diagnósticos malignos e benignos. Além disso, costuma fornecer amostras maiores e mais representativas para estudos moleculares. Também se mostra útil em avaliar lesões cujo grau histológico e/ou as distorções arquiteturais que usualmente comprometem a

acurácia da PAAF ^{3,6,7,16-18}. Finalmente, é um exame de baixo custo e de fácil execução. Por outro lado, tem suas potenciais limitações como método, entre elas, a realização e a representatividade da amostra é executor dependente, podendo ocorrer baixa sensibilidade em virtude do local da amostragem ⁶. Comparativamente à PAAF apresenta mais complicações, como hemorragias, hematomas e implante de células tumorais no trajeto da agulha, além de necessitar de anestesia local. Não permite avaliar imediatamente a adequabilidade da amostra e, em casos de lesões pequenas, pode comprometer a graduação e a estimativa do tamanho final da lesão. Em alguns casos, é possível fazer um *imprint* da amostra com objetivo de fornecer uma idéia parcial e preliminar da lesão pelo exame citológico do material imprimido na lâmina ^{3,6,7,16,17,18}. Entretanto, este procedimento não substitui as informações provenientes do resultado final da CB ⁶. As vantagens e desvantagens da PAAF e da CB estão sumarizadas na Tabela 1.

Não existem critérios absolutos que determinem qual método diagnóstico, se PAAF ou CB, é mais apropriado para investigação de lesões de partes moles. Entretanto, a PAAF pode ser indicada em algumas situações mais específicas. Costuma ser usada na investigação de massas palpáveis, independente de serem malignas ou benignas. Também é utilizada em lesões profundas guiadas por imagem; na investigação de lesões suspeitas de recorrência; assim como na avaliação do comprometimento linfonodal metastático associado a massas tumorais ^{3, 6,15}. A CB, por outro lado, pode ser indicada na tentativa de obter diagnóstico definitivo para estabelecer plano terapêutico. Também pode ser indicada na avaliação de área de distorção arquitetural em local de neoplasia prévia. Da mesma forma, pode ser utilizada nos casos em a citologia apresentou resultados suspeitos ou inconclusivos para malignidade, associada ou não a uma imagem suspeita. ^{14,16}.

De um modo geral, tanto a PAAF quanto a CB são exames diagnósticos que não apresentam complicações de maior magnitude^{3-7,12-15}. Entretanto, deslocamento de células e implantes tumorais no percurso da agulha são as complicações mais desfavoráveis que ocorrem com a CB e, em menor grau, com a PAAF. Implante de células malignas e/ou benignas em estruturas adjacentes pode ter importantes implicações diagnósticas e terapêuticas, devendo sempre ser levadas em consideração previamente a realização do exame. Este fato pode ocorrer em espaços vasculares e linfáticos e até mesmo em múltiplos órgãos, podendo comprometer estruturas mesenquimais e/ou epiteliais adjacentes ao nódulo em estudo. Não podemos deixar de mencionar que o deslocamento de células pode ocorrer em qualquer procedimento envolvendo agulhas, até mesmo em procedimentos anestésicos. Entretanto, é mais comum com agulhas maiores e mais grossas, tais como as utilizadas na CB, principalmente, e também na PAAF. Poucos estudos, com metodologia adequada, têm avaliado o risco deste efeito adverso na realização destes procedimentos⁶. Nas últimas décadas tem se discutido o risco de implante tumoral no trajeto da agulha, e apesar disto há poucos relatos na literatura indicando o risco real de implantes de células tumorais nos tecidos envolvidos no percurso da agulha. Rosen¹ relatou diversos casos onde fragmentos de carcinoma de mama foram encontrados no trajeto da agulha após realização de CB e também um caso de células de carcinoma na pele de espécime de mastectomia. Entretanto, em relação a neoplasias de partes moles ainda não há relatos específicos sobre esta situação, porém acredita-se que o princípio é o mesmo das demais linhagens tumorais e, presumivelmente, pode ocorrer da mesma forma nos casos de tumores aqui analisados.

ACURÁCIA DIAGNÓSTICA

Os tumores de partes moles apresentam variada e extensa classificação morfológica, exibindo diversos subtipos histológicos, por vezes constituindo um desafio em patologia cirúrgica. A busca por um diagnóstico acurado deve ser um objetivo constante, seja através da PAAF ou da CB. A acurácia destes métodos tem melhorado significativamente nos últimos anos, em função da experiência acumulada pelos patologistas, associada ao advento de modalidades diagnósticas usando vários tipos de métodos de imagem e da maior interdisciplinaridade com oncologistas e cirurgiões.¹⁵

Vários estudos já avaliaram a PAAF e a CB para diagnosticar lesões neoplásicas de origem epitelial, linfoproliferativas e/ou reativas/inflamatórias e que demonstraram acurácia diagnóstica satisfatória^{6,15}. A efetividade da PAAF e da CB no diagnóstico de lesões de partes moles, apesar dos inúmeros estudos já realizados, permanece controversa e pouco estudada^{4,13,15,19}.

Existem múltiplos fatores responsáveis pela ocorrência de dados controversos na literatura a respeito de valores reais da acurácia diagnóstica de lesões mesenquimais. Provavelmente, a razão mais significativa para tais resultados é que muitos estudos são predominantemente de revisão bibliográfica e/ou baseados em experiência pessoal dos profissionais. Kilpatrick et al, por exemplo, apresenta dados relevantes, porém com metodologia predominantemente descritiva a respeito de tumores de partes moles, relatando achados morfológicos, citogenéticos^{20,21} e imunistoquímicos²², principalmente relacionados à execução da PAAF como teste diagnóstico destas lesões.

Outro fator limitante importante para a maior credibilidade do método é a presença de poucos estudos com qualidade metodológica adequada que avaliam a acurácia da PAAF e da CB. Numerosos estudos fazem relatos de acurácia, sensibilidade e especificidade^{19,23-28}, porém apresentam algumas limitações quanto a seleção dos

casos que não permitem generalizar os valores encontrados especificamente para o diagnóstico de lesões de partes moles. Muitos deles apresentam limitações em relação à metodologia, não comparam adequadamente o teste com o padrão-ouro ou incluem diversas linhagens tumorais na mesma análise, tais como tumores ósseos, lesões metastáticas, carcinomas, melanomas e doenças linfoproliferativas, comprometendo significativamente a interpretação e a comparação dos resultados obtidos nos estudos.

Os resultados disponíveis na literatura até o momento demonstram valores mais favoráveis à diferenciação entre diagnóstico maligno e benigno, tanto para PAAF quanto para CB, do que para realização de diagnóstico específico de tumores de partes moles. A CB apresenta sensibilidade de 99% e especificidade de 100%⁷ para o diagnóstico maligno e benigno. Entretanto, no diagnóstico específico de tumores de partes moles, a CB apresenta sensibilidade de até 94% e especificidade de 60%³ a 100%¹⁶, demonstrando grande variabilidade entre os estudos. Um comportamento semelhante é identificado com relação aos dados da PAAF, que apresentam sensibilidade de 77%²⁹ a 92,7%¹³ e especificidade variando entre 85%²⁹ a 100%³ na diferenciação entre maligno e benigno dos tumores de partes moles. No diagnóstico específico destas lesões, encontra-se sensibilidade de 32,0%²⁹ a 71,4%³ e especificidade entre 35,3%³ a 75,0%²⁹. Estes valores foram obtidos baseados nas informações dos autores, porém levando em consideração somente os casos de tumores de partes moles e quando comparados com o padrão-ouro após a cirurgia definitiva.

A PAAF e a CB são métodos diagnósticos que devem ser considerados de adequada confiabilidade no diagnóstico de diversas lesões, malignas ou benignas. Apesar dos dados na literatura serem ainda controversos a respeito da real acurácia diagnóstica destes exames em tumores de partes moles, são métodos que devem ser

utilizados na avaliação destas lesões, porém, que em determinadas situações, ainda devem ser associados ao padrão-ouro (ressecção parcial ou total da lesão).

CARACTERÍSTICAS DO LAUDO PATOLÓGICO

É recomendado que os laudos de CB e PAAF sejam realizados por patologistas com experiência e regularmente envolvidos no relato e estudo de lesões de partes moles. A acurácia dos exames será sempre maior se o patologista conhecer os achados clínicos e radiológicos relevantes de cada caso. Essa conduta será facilitada com a formação de uma equipe multidisciplinar com adequada comunicação.

Os laudos de PAAF e CB devem incluir algumas informações básicas. Mostra-se adequado apresentar informações clínicas do paciente, tais como idade e sexo, além de características da lesão (tamanho, localização, comportamento e evolução). No caso da PAAF deve citar o número total de lâminas, diferenciando quantas estão fixadas em álcool e quantas secas ao ar, para facilitar o seu adequado processamento no laboratório. Na CB relatar o número de fragmentos e a medida do maior, o que pode dar uma idéia do tamanho da amostra em relação ao do tamanho do tumor fornecido pela imagem. Na descrição microscópica para PAAF ainda não há critérios bem definidos a respeito da adequabilidade da amostra para lesões de partes moles como existem de outros órgãos, como, por exemplo, da mama^{6,15}. Entretanto, pode-se seguir o raciocínio lógico e o uso do bom senso, levando sempre em consideração a presença de celularidade mínima por lâmina, suficiente para dar o diagnóstico com margem de segurança e confiabilidade.

A descrição microscópica, seja da PAAF ou da CB, deve avaliar a presença de todos os achados disponíveis e, quando possível, incluir todas as informações significativas à elaboração diagnóstica. Ao examinar a amostra procura-se avaliar o grau de diferenciação celular e/ou tecidual, desde o bem diferenciado e semelhante ao tecido

adulto normal, até o indiferenciado. Da mesma forma, é importante julgar a celularidade e a presença ou ausência, associada à intensidade de anaplasia celular e nuclear.

Também se observa a presença de atividade mitótica e de necrose. Na CB podem se relatar ainda os casos de invasão angiolinfática e neural quando observados ^{10,11,30}. Estas informações estão sumarizadas na Tabela 2.

Após o exame criterioso das amostras, seguido da descrição dos aspectos morfológicos identificados, é possível categorizar a lesão. Primeiramente relatar se a amostra é satisfatória ou insuficiente para o diagnóstico. Em seguida classificar a lesão em benigna, indeterminada ou maligna. Nos casos positivos para malignidade, quando possível, graduar a lesão segundo sistemas conhecidos e comumente utilizados, tais como o *French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) e o *United States National Cancer Institute* (NCI) ¹¹. Finalmente, quando possível, classificar a lesão segundo algum tipo histológico específico ¹¹ de acordo com os achados morfológicos encontrados.

ACHADOS MORFOLÓGICOS GERAIS

Não caberia e nem é o objetivo desta revisão apresentar os achados morfológicos de todos os subtipos dos tumores de partes moles porque além de numerosos podem ser muito similares. Entretanto, existem algumas características comuns e que, via de regra, estão presentes nessas neoplasias de um modo geral, além de alguns achados diversos que podem mascarar a verdadeira interpretação do caso ¹⁵.

Os tumores ricos em colágeno intercelular ou densamente hialinizado apresentam geralmente baixa ou escassa celularidade. Aqueles tumores ricamente vascularizados podem vir representados, na citologia, exclusivamente por sangue ou em uma mistura de escassas células em meio a sangue, o que pode torná-los insatisfatórios

para avaliação citológica porém com a adequada correlação podem vir a ser satisfatórios no contexto destas neoplasias. Algumas lesões apresentam células fusiformes como achados predominantes, porém encontram-se diversos padrões, desde células epitelióides até células gigantes multinucleadas. Núcleos arredondados são característicos de lesões como sarcoma alveolar, tumor de células granulares, rabdomiossarcoma alveolar, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) e sarcoma de Ewing extra-esquelético. Todos estes achados devem ser integrados com os correlatos clínicos para terem validade diagnóstica.

Em geral, o pleomorfismo nuclear e anaplasia são proporcionais ao grau de malignidade. Entretanto, as lesões pseudosarcomatosas benignas e a fasceíte nodular são algumas das exceções, pois apresentam marcada anisocariose. Alguns sarcomas, entre eles o sarcoma sinovial, têm seu potencial de malignidade sugerido pela elevada celularidade, pois não apresentam pleomorfismo nuclear e alterações cromatínicas significativas. Mitoses são raras em tumores benignos e sarcomas de baixo grau, sendo principalmente encontradas em sarcomas de alto grau. Entretanto, a fasceíte nodular é uma importante exceção, devido à presença significativa de mitoses. Por outro lado, figuras de mitoses anormais ou bizarras são indicativas de sarcoma de alto grau ¹⁵.

Estas são algumas das características morfológicas, presentes nos tumores de partes moles, que auxiliam o patologista na interpretação dos achados e na formulação do diagnóstico através da utilização da PAAF e da CB. Entretanto, cada caso deve receber especial atenção, levando em consideração os achados citológicos e histológicos particulares de cada tipo tumoral, com suas múltiplas variações, procurando sempre que possível correlacionar com as informações clínico-radiológicas.

CONCLUSÃO

A realização do diagnóstico dos tumores de partes moles através da PAAF e/ou da CB deve sempre levar em consideração toda riqueza morfológica e ampla classificação histológica destes tumores, além das limitações peculiares de cada caso. A acurácia diagnóstica vai estar também relacionada ao intercâmbio multidisciplinar, integrando clínico, radiologista, cirurgião, patologista e oncologista. A PAAF e a CB são métodos com boa acurácia e significativa utilidade no diagnóstico de lesões mesenquimais. Entretanto, não existem na literatura atualmente disponíveis evidências que permitam eleger estes exames como substitutos definitivos ao padrão-ouro no diagnóstico de tumores de partes moles. Em função destas inconsistências faz-se necessária a realização de mais estudos prospectivos e metodologicamente adequados que permitam comparar a acurácia destes dois testes diagnósticos em relação ao padrão-ouro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosen PP. Breast pathology: diagnosis by needle core biopsy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers 2001, 2nd edition.
2. Coley BH, Sharp GS, Ellis EB. Diagnosis of bone tumors by aspiration. Am J Surg 1931; 13:215-224.
3. Yang YJ, Damron TA. Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions. Arch Pathol Lab Med 2004; 128(7):759-764.
4. Nagira K, Yamamoto T, Akisue T, Marui T, Hitora T, Nakatani T, Kurosaka M, Ohbayashi C. Reliability of fine-needle aspiration biopsy in the initial diagnosis of soft tissue lesions. Diagn Cytopathol 2002; 27:354-361.
5. Maitra A, Ashfaq R, Saboorian MH, Lindberg G, Gokaslan ST. The role of fine-needle aspiration biopsy in the primary diagnosis of mesenchymal lesions. Cancer (Cancer Cytopathol) 2000; 90:178-185.
6. National Breast Cancer Centre. Breast fine needle aspiration cytology and core biopsy: a guide for practice. Available at: www.nbcc.org.au
7. López J, del Cura J, Zabala R, Bilbao F. Usefulness and limitations of ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of musculoskeletal tumours. APMIS 2005; 113:353-360.
8. Torriane M, Etchebehere M, Amstalden EMI. Sographically guided core needle biopsy of bone and soft tissue tumors. J Ultrasound Med 2002; 21:275-281.
9. Einarsdóttir H, Söderlund V, Skoog L, Bauer HCF. Dynamic MRI and fine needle aspiration cytology in the evaluation of soft tissue lesions. Skeletal Radiol 2003; 32:695-700.

10. Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors. Ed Churchill Livingstone; 2nd edition; 2000; vol 2.
11. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of Soft Tissue and Bone. IARC Press; 2000.
12. Domanski HA, Akerman M, Carlén B, Engellau J, Gustafson P, Jonsson K, Mertens F, Rydholm A. Core-needle biopsy performed by cytopathologist . Cancer (Cancer Cytopathol) 2005; 105:229-239.
13. Dey P, Mallik MK, Gupta SK, Vasishta RK. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours and tumour-like lesions. Cytopathol 2004; 15:32-37.
14. Singh HK, Volmar KE, Elsheikh TM, Silverman JF. The diagnostic utility of fine-needle aspiration biopsy of soft tissue sarcomas in the core needle biopsy era. Pathology Case Reviews 2007; 12:36-43.
15. Orell SR, Sterrett GF, Whitaker D. Fine needle aspiration cytology. Elsevier Churchill Livingstone 2005, 4th edition.
16. Ray-Coquard I, Ranchère-Vince D, Thiesse P, Ghesquières H, Biron P, Sunyach MP, Rivoire M, Lancry L, Méeus P, Sebban C, Blay JY. Evaluation of core needle biopsy as a substitute to open biopsy in the diagnosis of soft-tissue masses. European J Cancer 2003; 39:2021-2025.
17. Hoerber I, Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. Annals Surg Oncol 2000; 8(1):80-89.
18. Olgivie CM, Torbert TJ, Finstein JL, Fox EJ, Lackman RD. Clinical utility of percutaneous biopsies of musculoskeletal tumors. Clinical Orth Relat Research 2006; 450:95-100.

19. Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, Kunisada T, Yoshida A, Yanai H, Dendo S, Yoshino T, Kanazawa S, Ozaki T. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. *J Surg Oncol* 2006; 94:21-27.
20. Kilpatrick SE, Cappellari JO, Bos GD, Gold SH, Ward WG. Is fine-needle aspiration biopsy a practical alternative to open biopsy for the primary diagnosis of sarcoma? *Am J Clin Pathol* 2001; 115:59-68.
21. Kilpatrick SE, Geisinger KR. Soft tissue sarcomas: the usefulness and limitations of fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1998; 110(1):50-68.
22. Kilpatrick SE, Ward WG, Cappellari JO, Bos GD. Fine-needle aspiration biopsy of soft tissue sarcomas. A cytomorphologic analysis with emphasis on histologic subtyping, grading and therapeutic significance *Am J Clin Pathol* 1999; 112(2):179-188.
23. Altuntas AO, Slavin J, Smith PJ, Schlicht SM, Powell GJ, Ngan S, Toner G, Choong PFM. Accuracy of computed tomography guided core needle biopsy of musculoskeletal tumours. *ANZ J Surg* 2005; 75:187-191.
24. Domanski HA, Akerman M, Rissler P, Gustafson P. Fine-needle aspiration of soft tissue leiomyosarcoma: an analysis of the most common cytologic findings and the value of ancillary techniques. *Diagn Cytopathol* 2006; 34:597-604.
25. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer* 2000; 89(12):2677-2686.
26. Schulte M, Heymer B, Sarkar MR, Negri G, Baer A, Hartwig E. Die farbdopplersonographisch gesteuerte Nadelbiopsie in der Diagnostik von Weichteil- und Knochentumoren. *Chirurg* 1998; 69:1059-1067.

27. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg* 1996; 78:644-649.
28. Soudack M, Nachtigal A, Vladoski E, Brook O, Gaitini D. Sonographically guided percutaneous needle biopsy of soft tissue masses with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2006; 25:1271-1277.
29. Amin MS, Luqman M, Jamal S, Mamoon N, Anwar M. Fine needle aspiration biopsy of soft tissue tumours. *JCPSP* 2003; 13(11):625-628.
30. Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M. Manual de padronização de laudos histopatológicos – SBP. Reichmann & Autores Editores 2005, 3ª edição.

Tabela 1 – Características dos exames diagnósticos

Método diagnóstico	Vantagens	Desvantagens
PAAF	<ul style="list-style-type: none">- Menor custo- Amostragem rápida- Sem anestesia- Mínimas complicações- Resultados rápidos	<ul style="list-style-type: none">- Habilidade para execução da punção e esfregaços- Não fornece informações do quadro histológico completo- Material escasso/insuficiente para estudos moleculares- Amostra escassa em lesões hialinizadas ou hipocelulares
CB	<ul style="list-style-type: none">- Amostras mais representativas do quadro histológico- Fácil execução- Amostras para estudos moleculares- Baixo custo	<ul style="list-style-type: none">- Não avalia imediatamente adequabilidade da amostra- Maiores taxas de complicações- Em lesões pequenas pode comprometer avaliação final da lesão

Arch Pathol Lab Med 2004; 128(7):759-764.

Tabela 2 – Avaliação dos resultados morfológicos

Achados microscópicos relevantes

- Grau de diferenciação (quando apropriado)
 - semelhante ao tecido normal
 - não semelhante ao tecido normal, com classificação histológica definida.
 - sarcoma indiferenciado
- Celularidade
 - alta
 - média
 - baixa
- Anaplasia celular / nuclear
 - ausente
 - presente
 - discreta/ moderada/ acentuada
- Atividade mitótica
 - ausente
 - presente
 - mitoses típicas/ atípicas
- Necrose
 - ausente
 - presente
- Invasão angiovascular
 - ausente
 - presente
- Invasão perineural
 - ausente
 - presente

Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M. Manual de padronização de laudos histopatológicos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

GERAL

- Avaliar a acurácia da punção aspirativa por agulha fina e da core biopsy no diagnóstico de tumores de partes moles; comparativamente ao padrão-ouro, a biópsia excisional e/ou aberta incisional.

ESPECÍFICOS

- Proceder à revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica, com enfoque em patologia cirúrgica, que permitam comparar a PAAF e a CB com a biópsia aberta incisional e/ou excisional, no diagnóstico citológico e histológico dos tumores de partes moles.

ARTIGO ORIGINAL 1

**ACCURACY OF FINE NEEDLE ASPIRATION
BIOPSY IN SOFT TISSUE TUMOR DIAGNOSIS –
DIAGNOSTIC META-ANALYSIS**

Luciana Schmidt Kirschnick

Omar Moreira Bacha

Maria Isabel Edelweiss

ABSTRACT

Objective: To assess the accuracy of fine needle aspiration (FNA) compared to gold-standard in soft tissue tumor diagnosis. **Study Design:** Meta-analysis was conducted to evaluate the accuracy of FNA. **Methods:** Systematic research on MEDLINE, EMBASE and COCHRANE databases (1996-2007) for soft tissue tumor accuracy diagnostic studies was done. Six studies were included, showing 310 cases in the assessment of malignant and benign diagnosis and 190 cases for specific diagnosis. Articles were assessed through STARD checklist criteria and Oxford levels of evidence and grades of recommendation. There was no language restriction. MetaDisc software for statistical analysis was used. **Results:** In the malignant and benign diagnosis, scores of 89.8% for sensitivity, 88.8% for specificity, 6.807 for positive likelihood ratio (LR), 0.136 for negative LR and 63.499 for diagnostic *odds ratio* (DOR) (95%CI; 28.818-139.91; $p=0.425$ and $I^2= 0.0\%$) were found. For specific diagnosis, scores of 55.0% for sensitivity, 51.1% for specificity, 1.245 for positive LR, 0.803 for negative LR and 1.644 for DOR (95% CI; 0.896-3.018 $p=0.560$ and $I^2=0.0\%$) were found. **Conclusion:** FNA presented high accuracy in malignant and benign diagnosis and moderate accuracy in the specific diagnosis of soft tissue tumors.

Keywords: Fine needle aspiration, accuracy, diagnosis, soft tissue tumors.

INTRODUCTION

Soft tissues are mostly benign lesions with elevated cure rate after surgical excision. Malignant soft tissue neoplasias comprise less than 1% of all malignant tumors despite presenting high mortality, as well as complex and varied morphology. Showing broad histological classification, they represent a diagnostic and therapeutic challenge¹⁻³.

Accurate diagnosis in soft tissue tumors must be a fundamental premise during its performance. Information obtained from the morphological diagnosis of soft tissue tumors play a relevant role in devising a therapeutic plan and determining the disease's prognosis⁴⁻⁶. Open incisional and/or excisional biopsy have been traditionally used as gold-standard once they ensure adequate tissue sample for pathological evaluation, also for molecular studies. However, in the last years, the diagnostic accuracy of fine needle aspiration (FNA) has been described as quite close to the one obtained from open excisional and/or incisional biopsy, or complete resection⁴⁻¹². Compared to open biopsy, FNA is less invasive, causes fewer complications and is less expensive. Another point in its favor is the fact that it can be immediately repeated in case the material obtained is unsatisfactory or insufficient and, when guided by imaging methods, it has similar accuracy to incisional biopsy¹³. The main limitation of this diagnostic test is to provide limited samples, constituted only by cells without histological representation, on which it is not always possible to perform a complete and accurate morphological evaluation of the lesion⁴⁻⁶.

Literature shows that FNA is a widely used method and it is accepted as a diagnostic technique with multiple advantages in primary neoplasias, metastatic diseases and tumoral benign and non-neoplastic lesions. However, its validation in the assessment of soft tissue tumors remains controversial, especially as a primary

diagnostic modality when establishing initial diagnosis³. This systematic review was carried out aiming to assess the accuracy of FNA in the diagnosis of mesenchymal neoplasias comparing to gold-standard.

METHODS

Identifying the Studies

Systematic research on MEDLINE and EMBASE databases was carried out using strategies for methodological identification of diagnostic studies, from 1996 to 2007. Specific medical terms used were “tumors/sarcomas/mesenchymal neoplasias/soft tissues”, “fine needle aspiration” and “histology/histopathology” combined with diagnostic terms (such as “sensitivity” and “specificity”). The COCHRANE collaboration was consulted for identification of diagnostic studies and meta-analysis. The study was limited to human beings. There were no language restrictions concerning the articles. The reference list of all primary studies was reviewed in order to identify additional relevant quotations.

Selection Criteria

This review was focused on observational studies whose interest diagnostic test results were compared to gold-standard results. The cases studied were patients with soft tissue neoplasia who underwent diagnostic investigation regardless of gender or age. Fine needle aspiration was the diagnostic test evaluated, guided or not by imaging methods. The diagnosis obtained through the test was considered correct when in accordance with the one obtained through open incisional and/or excisional biopsy (gold-standard). As an inclusion criterion, each assessed study reported the diagnostic result compared later to the final histological result for mesenchymal neoplasia,

confirmed by gold-standard. Studies that were inadequately conducted in terms of scientific methodology, the ones with histological diagnosis for other tumor lineages and also the ones which did not show enough information for the construction of 2x2 contingency tables were excluded. Final diagnosis for soft tissue tumors was compared in two different ways: (1) concordance relating to benign and malignant tumors, and (2) concordance relating to the specific diagnosis for mesenchymal neoplasias. The primary outcome measured, therefore, was the diagnostic accuracy of soft tissue tumors. The secondary outcome assessed was the capacity for obtaining a specific diagnosis when compared to the result of excisional and/or open incisional biopsy.

Methodological Quality Assessment

All articles that met eligibility criteria had their methodological quality assessed. This assessment was carried out according to the standards established by the *Oxford-Center for Evidence Based Medicine; Level of Evidence and Grades of Recommendations*¹⁴ and by the *STARD checklist*¹⁵. Only the articles that met the criteria to be considered high quality, Oxford levels of evidence 1-3, were selected. Oxford levels of evidence 4 and 5 were excluded. Study types, diagnostic test, gold standard, presence of potential biases, internal validity, external validity and the statistical method used in each study were observed. This assessment eliminated all inadequate articles, despite meeting the inclusion criteria at the moment of their initial selection. Disagreements were resolved by consensus among the reviewers. The results on the quality of the studies included are summarized in the column “scoring of quality studies” in table 1.

Data Collection

Firstly, two reviewers (L.S.K. and M.I.E.) performed the initial selection of articles independently, based on the title and abstract obtained from MEDLINE and EMBASE. In a second analysis, including the complete text, reading and evaluation were performed by three reviewers independently (L.S.K., M.I.E. and O.M.B.), collecting the information available. Finally, the same reviewers performed a final evaluation eliminating articles that could not have their data collected for the construction of contingency tables.

For each study, 2X2 contingency tables were designed for malignant and benign diagnoses, comparing the test (FNA) to gold-standard (excisional and/or open incisional biopsy). Similarly, contingency tables were designed in order to observe concordance level in the specific diagnosis for soft tissue tumors, also comparing the test to gold-standard.

The final inclusion or exclusion of the articles was carried out according to selection criteria. Articles in languages other than English were assessed by two reviewers (L.S.K. and M.I.E). Disagreements in the studies in English and other languages were resolved by consensus among the reviewers.

Statistical Analysis

Data from contingency tables were analyzed using the procedures of MetaDisc¹⁶. For each article, sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio (LR), diagnostic odds ratio and SROC curve (Summary Receiver Operating Characteristic) were calculated, with a 95% confidence interval measure. When 2x2 tables contained zero cells, 0.5 was added to each cell in order to enable calculations to be made.

The combined ratios obtained were submitted to meta-analysis for sensitivity and specificity through the randomic effect model (derSimonian and Laird) ¹⁷. This method was also used for positive as well as negative likelihood ratio combinations.

A global measure of the test's accuracy was performed using diagnostic odds ratio (DOR), which pooled and summarized the scores obtained for sensitivity, specificity and positive and negative LR.

The evaluation of heterogeneity in the results found was performed through the Inconsistency test (I^2), which described whether the score for total variation among the studies found is either by chance or due to heterogeneity. Scores found up to 25%, 50%, and 75% or higher are considered, respectively, low, moderate and high inconsistency¹⁸. The differences among the studies, if higher than expected by chance, were identified through p values which were obtained by chi-squared test (χ^2), with $\kappa-1$ degrees of freedom (in which κ is the number of studies). $P>0.05$ scores were not significant, therefore there was no heterogeneity.

RESULTS

Identification of Studies and Eligibility

The process of selecting the studies is summarized in figure 1. Our initial research identifies 129 potentially relevant articles. Subsequently, 79 articles published after the review of their titles and abstracts were excluded, once two independent reviewers considered that these articles did not show correlation with the review question. Fifty complete text studies were evaluated, including 1 article in languages other than English (Germany) and 44 were excluded after a second scrutiny independently performed by three reviewers. Six studies fulfilled selection criteria and were submitted to analysis including 310 cases for evaluation between malignant e

benign diagnosis and 190 cases for specific diagnosis (table 1). There were no accuracy diagnostic studies and/or diagnostic meta-analysis in the COCHRANE library about our review. Disagreement among the reviewers occurred during the analysis of the 3 articles and this was related to the methodologies used in the studies. It was resolved by consensus, however.

Study Description

Details about patients, interventions and methodological quality of the studies selected are summarized in table 1. The six articles assessed, despite being performed in a restricted population, showed enough experimental and methodological details concerning diagnostic test and gold-standard. They also showed moderate to high methodological quality, fulfilling more than 50% of the quality criteria assessed (STARD), and were classified as 2B⁴ and 3B^{5,6,10,12,19} in the Oxford evidence levels and degrees of recommendation. One of the studies⁴ assessed was prospective and the other five^{5,6,10,12,19} were retrospective. Patient selection was consecutive in one⁴ of the articles, non-consecutive in another⁶ and undetermined in the remaining ones^{5,10,12,19}. Benign soft tissue tumors were found, in accordance concordance with the test and gold-standard, in 119 cases (88.81 %) and malignant in 158 (89.77%). Concerning the specific diagnosis, there was agreement in 46 benign cases (55.11%) and 66 (55.0%) malignant cases.

Table 2 shows the results of contingency tables (true-positive, false-positive, false-negative and true-negative) in each study assessed. The differences in total number of cases of tables 1 and 2 are due to the ones excluded for not meeting selection criteria. Most of these cases are represented by lesions of non-mesenchymal tumor lineages and/or bone tumors.

The robustness of results was statistically evaluated through randomic effect model. Concerning malignant versus benign diagnosis, there was no heterogeneity¹⁸ among the six studies evaluated^{4-6,10,12,19}. Global scores of 89.8% (95% CI; 84.3-93.8) for sensitivity, 88.8% for specificity, (95% CI; 82.2-93.6), 6.807 for positive likelihood ratio (95% CI; 4.262-10.874) and 0.136 for negative likelihood ratio (95% CI; 0.083-0.224) were found. These scores result from pooled scores presented by the studies individually. The summarization of these results was finally performed by diagnostic odds ratio (DOR) showing a score of 63.499 (95% CI; 28.818-139.91), with $p=0.425$ and $I^2= 0.0\%$. These data are presented in table 3.

Concerning the test's evaluation in order to obtain specific diagnosis, the results found in the studies assessed^{4-6,12} showed homogeneity, through randomic effect model. Global scores of 55.0% (95% CI; 45.7-64.1) for sensitivity, 51.1% (95% CI; 40.3-61.8) for specificity, 1.245 (95% CI; 0.963-1.609) for positive likelihood ratio, and 0.803 (95% CI; 0.587-1.099) for negative likelihood ratio were found. These scores result from pooling of the ones presented by the studies individually. The summarization of these results was finally performed through diagnostic odds ratio, showing a score of 1.644 (95% CI; 0.896-3.018), with $p=0.560$ and $I^2=0.0\%$. These data are presented in table 4.

DISCUSSION

Soft tissue tumors, due to their complex morphological variety, constitute a diagnostic challenge in surgical pathology. In addition, data obtained from the morphological diagnosis of these lesions is crucial for determining adequate treatment

and prognosis⁴⁻⁸. For this reason, open incisional and/or excisional biopsy are still traditionally used as gold-standard in the diagnosis of soft tissue lesions.

FNA has been used customarily as a diagnosis tool for several benign and malignant lesions. In several specialties, we may find results with adequate evidence about these diagnostic tests. These methods have been showing significant diagnostic accuracy, with results which are similar to gold-standard, especially in breast and thyroid lesions^{2,20-22}. In soft tissue tumors, however, there is still controversy towards the real diagnostic accuracy of this test³. Several studies show inconclusive results, restricted scientific evidence and/or inconsistent methodological quality. However, there is data available in literature that can be analyzed as a whole, systematizing information on the subject and summarizing data obtained from criteria based on scientific and methodological evidence¹⁵⁻¹⁷.

Several articles currently available which assess the accuracy of FNA in soft tissue tumor diagnosis show inadequate methodology. Among the articles selected for this systematic review, despite fulfilling eligibility criteria, most got 3B in the evidence level classification. In addition, many times non-mesenchymal lesions are included, such as epithelial, lymphoproliferative, melanocytic and, mainly bone lesions, compromising the method's actual assessment. When studying a certain organ, segment or body topography, the diagnoses performed through FNA or EB eventually comprehend all those cases which are prevalent in the region assessed, from primary to metastatic lesions. In these situations, the scores found for sensitivity and specificity may not present real accuracy due to potential biases.

Variable results have been found in literature concerning the diagnosis of soft tissue lesions through FNA, showing accuracy scores between 20.9%²³ and over 95%²⁴. Dey *et al* found scores for sensitivity and specificity, respectively, of 91.5% and

92.5%, but the specific diagnosis of the lesion was correctly categorized in only 46.8% of the cases. A great advantage of this author in his study was the presence of only soft tissue tumors in the assessment of the diagnostic test's accuracy. In their study, Kilpatric *et al* found scores that allowed for the conclusion that the diagnosis obtained from FNA was enough to define the final treatment in 83% of the patients with soft tissue sarcomas²⁵. Conversely, Costa *et al* did not find favorable scores to the use of FNA in the specific diagnosis of sarcomas, showing 20.9% accuracy in these cases, demonstrating slightly higher efficiency as a tracking technique for these tumors²³. In addition, many authors in their studies include several tumoral lineage lesions, such as melanomas, carcinomas and lymphoproliferative lesions^{8,24,26}.

In our review, available data were assessed taking into consideration only soft tissue tumor cases when compared to gold-standard histology. Concerning Amin *et al*'s study, all cases considered as intermediate grade were accounted as malignant in our analysis. This study showed higher confidence intervals, as well as low sensitivity and specificity scores in the malignant, benign and specific diagnoses. The same occurred with data assessed for malignant and benign diagnosis in Kulkarni *et al*'s study. After assessing the articles and pooling results, 89.8% sensitivity and 88.8% specificity scores were found for malignant and benign diagnosis of soft tissue tumors, as well as 55.0% sensitivity and 51.1% specificity for the specific diagnosis of these lesions using FNA. These data are shown in figures 2 and 3. These results showed that, in order to distinguish malignant from benign tumors, FNA showed adequate diagnostic accuracy. However, FNA diagnostic accuracy was moderate for soft tissue tumors concerning the specific diagnosis.

Although over 50 articles dealing specifically with soft tissue tumor diagnosis using core biopsy and fine needle aspiration as diagnostic tests have been identified, only six of these articles completely fulfilled selection criteria for this meta-analysis.

Concerning the distinction between malignant and benign diagnosis, the scores found were favorable to the performance of the diagnostic test. The test results did not present slightly heterogeneous and somewhat consistent data, showing robust results. Pooling obtained for sensitivity, specificity and negative likelihood ratio showed subtle heterogeneity with mild inconsistency parameters ($I^2=19.7\%$; 14% and 21.9%; respectively). Scores found for positive likelihood ratio were considered homogeneous ($I^2=0.0\%$). Corroborating these findings, diagnostic odds ratio also presented homogeneous scores with no inconsistency evidence ($I^2=0.0\%$). Therefore, this method showed adequate accuracy in the diagnosis of malignant and benign soft tissue tumors.

In order to obtain specific diagnosis in soft tissue tumors, this meta-analysis did not find results which were as consistent as the ones distinguishing between malignant and benign scores, but still favorable to the performance of the test. There was moderate heterogeneity ($I^2=67.3\%$) in the sensitivity pooling. However, for specificity, heterogeneity was lower, presenting mild inconsistency ($I^2=11.5\%$). It was even more favorable concerning homogeneity for positive and negative likelihood ratio, with no inconsistency evidence ($I^2=0.0\%$). This situation was also confirmed for diagnostic odds ratio, which had consistent results ($I^2=0.0\%$). Although sensitivity and specificity scores did not surpass 60% in this study, these data show importance and robustness due to the heterogeneity and inconsistency parameters found. Therefore, after summarizing data currently available in literature, FNA showed moderate accuracy in the specific diagnosis of soft tissue tumors, suggesting that this diagnosis must be used cautiously and based on clinical criteria.

A possible limitation of this systematic review is the reduced number of studies on this subject with enough methodological quality to be subjected to a meta-analysis. In addition, some results presented quite broad confidence interval and significant heterogeneity. This shows the presence of great variability among the studies available and, probably, a small sample size. Also, most studies concurrently present other tumoral lineages besides soft tissue tumors submitted to diagnostic test. This can turn the article analysis difficult and sometimes impossible in cases that cannot be distinguished through data supplied in the article.

This meta-analysis provided a precise evaluation of FNA accuracy in the diagnosis of soft tissue tumors. It is also an innovative study in this kind of assessment. The present results show that this method is highly accurate for the performance of malignant and benign soft tissue tumor diagnosis. However, it is only moderately accurate to obtain specific diagnosis for these lesions, presenting moderate sensitivity and specificity. Therefore, methods that improve accuracy rates for the specific diagnosis of the histological type of soft tissue tumors, or methods associated with ancillary techniques are still necessary for the diagnostic investigation of these tumors. Nevertheless, it is extremely useful that sufficiently large, well-conducted, prospective designed and methodologically adequate studies be performed in order to evaluate FNA accuracy in establishing accurate diagnosis in soft tissue tumors, besides grading and staging of these tumors, associated or not with molecular and ancillary techniques.

REFERENCES

1. Fletcher CDM. Diagnostic Histopathology of Tumors. Ed Churchill Livingstone; USA, 2000; 2nd edition, vol 2; 1473-1540.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. WHO Classification of Soft Tissue Tumours. *In* World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of Soft Tissue and Bone. IARC Press; France, 2000, 9-18.
3. Singh HK, Volmar KE, Elsheikh TM, Silverman JF. The diagnostic utility of fine-needle aspiration biopsy of soft tissue sarcomas in the core needle biopsy era. *Pathol Case Reviews* 2007; 12:36-43.
4. Yang YJ, Damron TA. Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(7):759-764.
5. Maitra A, Ashfaq R, Saboorian MH, Lindberg G, Gokaslan ST. The role of fine-needle aspiration biopsy in the primary diagnosis of mesenchymal lesions. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2000; 90:178-185.
6. Dey P, Mallik MK, Gupta SK, Vasishta RK. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours and tumour-like lesions. *Cytopathol* 2004; 15:32-37.
7. Nagira K, Yamamoto T, Akisue T, Marui T, Hitora T, Nakatani T, Kurosaka M, Ohbayashi C. Reliability of fine-needle aspiration biopsy in the initial diagnosis of soft tissue lesions. *Diagn Cytopathol* 2002; 27:354-361.
8. Wakely PE Jr, Kneisl JS. Soft tissue aspiration cytopathology. *Cancer* 2000; 90:292-298.
9. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer* 2000; 89(12):2677-2686.
10. Bezabih M. Cytological diagnosis of soft tissue tumours. *Cytopathol* 2001; 12:177-183.
11. Shah MS, Garg V, Kapoor SK, Dhaon BK, Gondal R. Fine-needle aspiration cytology, frozen section, and open biopsy: relative significance in diagnosis of musculoskeletal tumors. *J Surg Orthop Adv* 2003; 12(4):203-207.

12. Amin MS, Luqman M, Jamal S, Mamoon N, Anwar M. Fine needle aspiration biopsy of soft tissue tumours. *JCPSP* 2003; 13(11):625-628.
13. Einarsdóttir H, Söderlund V, Skoog L, Bauer HCF. Dynamic MRI and fine needle aspiration cytology in the evaluation of soft tissue lesions. *Skeletal Radiol* 2003; 32:695-700.
14. Phillips B, Ball C, Sacket D. Oxford Center for Evidence-Based Medicine Level of Evidence Grades of Recommendations. Available at: <http://www.cebm.net/background.asp>
15. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy. The STARD initiative. *Annals Int Med* 2003; 138:40-44.
16. Zamora J, Muriel A, Abraira V. Meta-DiSc for Windows: A Software Package for the Meta-analysis of Diagnostic Tests. XI Cochrane Colloquium, Barcelona, 2003. Available at: <http://www.hrc.es/investigacion/metadisc.htm>
17. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technology Assessment* 2005; 9(12).
18. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:557-560.
19. Kulkarni DR, Kokandakar HR, Kumbhakarna NR, Bhople KS. Fine needle aspiration cytology of soft tissue tumours in correlation with histopathology. *Indian J Pathol Microbiol* 2002; 45(1):45-48.
20. Tavassoli FA. Cytopathology of the Breast. *In Pathology of the Breast*. McGraw-Hill Professional, Hong Kong, 1999, 2nd edition, 75-78; 98-99.
21. Rosen PP. Impact of Percutaneous Imaging-Guided Core Biopsy on the Clinical Management of Breast Disease. *In Breast pathology: diagnosis by needle core biopsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2001, 2nd edition, 291-299.
22. Orell SR, Sterrett GF, Whitaker D. Introduction, Techniques of FNA cytology, Soft tissues. *In Fine needle aspiration cytology*. Elsevier Churchill Livingstone, Australia, 2005, 4th edition, 3-7; 9-26; 409-412.

23. Costa MJ, Campman SC, Davis RL, Howel LP. Fine-needle aspiration cytology of sarcoma: retrospective review of diagnostic utility and specificity. *Diagn Cytopathol* 1996; 15:23-32.
24. Nagira K, Yamamoto T, Akisue T, Marui T, Hitora T, Nakatani T, Kurosaka M, Ohbayashi C. Reliability of fine-needle aspiration biopsy in the initial diagnosis of soft tissue lesions. *Diagn Cytopathol* 2002; 27:354-361.
25. Kilpatrick SE, Geisinger KR. Soft tissue sarcomas: the usefulness and limitations of fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1998; 110(1):50-68.
26. Garcia-Solano J, Garcia-Rojo B, Sánchez-Sánchez C, Montalbán-Romero S, Martínez-Parra D, Pérez-Guillermo M. On the utility and limitations of fine needle aspiration of palpable lesions located in the hand. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:284-291.

Table 1 – Characteristics of studies included on analysis

Study, year	Period of study	n ^b	n ^c	Mean age	Scoring of study quality	Oxford, evidence level
Yang ⁴ , 2004	Nr ^a	50	31	50,8 (18-85)	Prospective, consecutive, indeterminate blindness, sufficient details of test, gold-standard and population	2B
Dey ⁶ , 2004	NR (5½ anos)	82	82	NR	Retrospective, not consecutive, indeterminate blindness, sufficient details of test and gold-standard, population characteristics not detailed	3B
Amin ¹² , 2003	2000-2002	69	29	60 (1-80)	Prospective, consecutive, indeterminate blindness, sufficient details of test, gold-standard and population.	3B
Kulkarni ¹⁹ , 2002	NR	67	47	NR	Not informed if prospective and/or consecutive, indeterminate blindness, test, gold-standard and population characteristics not detailed.	3B
Bezabih ¹⁰ , 2001	1991-1996	53	53	NR	Retrospective, blinded, not informed if consecutive or blinded, sufficient details of test, gold-standard and population.	3B
Maitra ⁵ , 2000	1990-1997	72	68	NR	Retrospective, not informed if consecutive, indeterminate blindness, sufficient details of test and gold-standard, population characteristics not detailed.	3B

^aNR = not reported. ^bn = total of lesions submitted to test. ^cn = total of soft tissue tumors submitted to test that filled the selection criteria.

Table 2 – Contingency table for soft tissue tumors

Study	True positive	False positive	False negative	True negative
Malignant vs benign diagnosis				
Yang, et al ⁴	14	0	2	15
Dey, et al ⁶	51	2	4	25
Amin, et al ¹²	17	1	5	6
Kulkarni, et al ¹⁹	32	1	1	13
Bezabih, et al ¹⁰	23	5	3	22
Maitra, et al ⁵	21	6	3	38
Specific diagnosis				
Yang, et al ⁴	10	11	4	6
Dey, et al ⁶	30	14	25	13
Amin, et al ¹²	8	1	17	3
Maitra, et al ⁵	18	18	8	24

Table 3 – Accuracy of FNA in malignant and benign diagnosis of soft tissue tumors

Study	Sensitivity ^a % (CI 95%)	Specificity ^b %(CI95%)	Likelihood ratio				DOR ^e	
			Positive ^c	%Weight	Negative ^d	%Weight	(CI95%)	%Weight
Yang ⁴	87,5 (61,7-98,4)	100(78,2-100)	27,29(1,77-420,72)	2,93	0,15(0,05-0,48)	15,16	179,80(7,94-4070,5)	6,41
Dey ⁶	92,7 (82,4-98,0)	92,6(75,7-99,1)	12,52(3,29-47,60)	12,29	0,08(0,03-0,20)	20,29	159,38(27,32-929,65)	20,07
Amin ¹²	77,3 (54,6-92,2)	85,7(42,1-99,6)	5,41(0,87-33,68)	6,56	0,27(0,12-0,61)	24,64	20,40(1,97-211,80)	11,40
Kulkarni ¹⁹	97,0 (84,2-99,9)	92,9(66,1-99,8)	13,58(2,05-89,83)	6,14	0,033 (0,005-0,23)	6,12	416,00(24,17-7161,5)	7,71
Bezabih ¹⁰	88,5 (69,8-97,6)	81,5(61,9-93,7)	4,78(2,14-10,67)	33,99	0,14(0,05-0,42)	16,72	33,73(7,19-158,31)	26,11
Maitra ⁵	87,5 (67,6-97,3)	86,4(72,6-94,8)	6,42(3,00-13,70)		0,15(0,05-0,42)	17,07	44,33(10,04-195,70)	28,31
Total	89,8(84,3-93,8)	88,8(82,2-93,6)	6,81(4,26-10,87)	38,09	0,14(0,08-0,22)		63,499(28,82-139,91)	

^a I² = 19,7%; p=0,285. ^b I²= 14,0%; p=0,324. ^c I²= 0,0%; p=0,584. ^d I²= 21,9%; p=0,269. ^eDiagnostic odds ratio; I²=0,0%; p=0,425

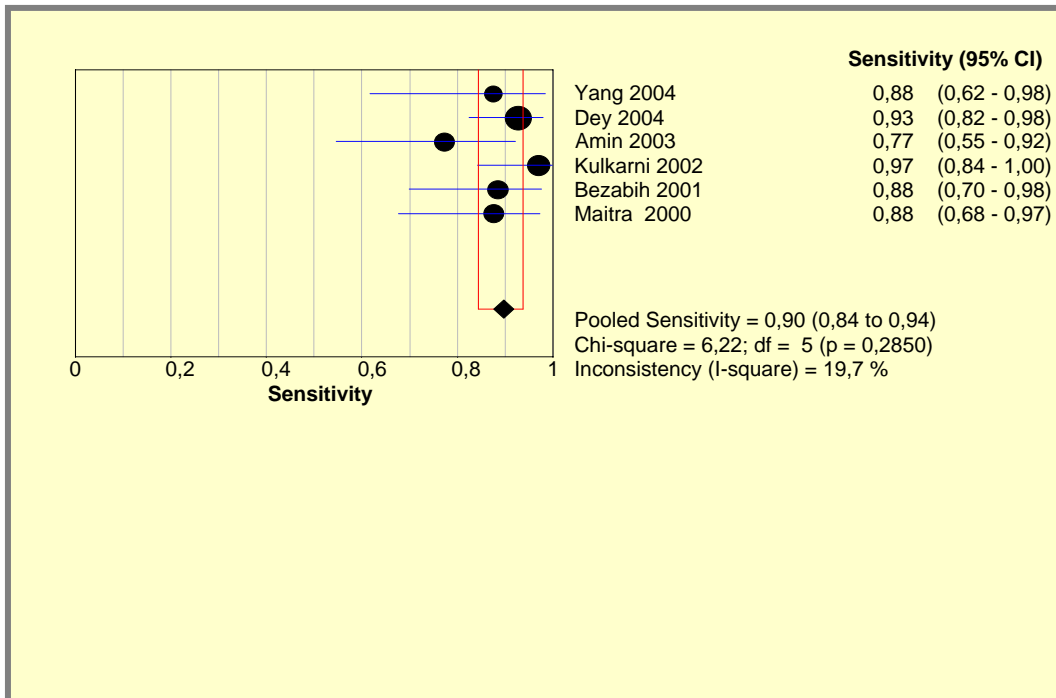
Table 4 – Accuracy of FNA in specific diagnosis of soft tissue tumors

Study	Sensitivity ^a % (CI 95%)	Specificity ^b %(CI95%)	Likelihood ratio				DOR ^e	
			Positive ^c	%Weight	Negative ^d	%Weight	(CI95%)	%Weight
Yang ⁴	71,4 (41,9-91,6)	35,3(14,2-61,7)	1,10(0,68-1,79)	28,26	0,81(0,28-2,31)	8,94	1,36(0,30-6,28)	15,80
Dey ⁶	54,5 (40,6-68,0)	48,1(28,7-68,1)	1,05(0,68-1,63)	34,60	0,94(0,58-1,54)	41,48	1,11(0,44-2,80)	43,31
Amin ¹²	32,0 (14,9-53,5)	75,0(19,4-99,4)	1,28(0,21-7,67)	2,05	0,91(0,49-1,69)	25,06	1,41(0,12-15,78)	6,33
Maitra ⁵	69,2 (48,2-85,7)	57,1(41,0-72,3)	1,62(1,05-2,49)	35,09	0,54(0,29-1,01)	24,52	3,00(1,07-8,43)	34,56
Total	55,0(45,7-64,1)	51,1(40,3-61,8)	1,25(0,96-1,61)		0,80(0,51-1,10)		1,64(0,90-3,02)	

^a I²= 67,3%; p=0,027. ^b I²= 11,5%; p=0,335. ^c I²= 0,0%; p=0,532. ^d I²= 0,0%; p=0,532. ^eDiagnostic odds ratio; I²= 0,0%; p=0,560

Figure 1 – Study selection process.

a) Pooled sensitivity



b)

Pooled specificity

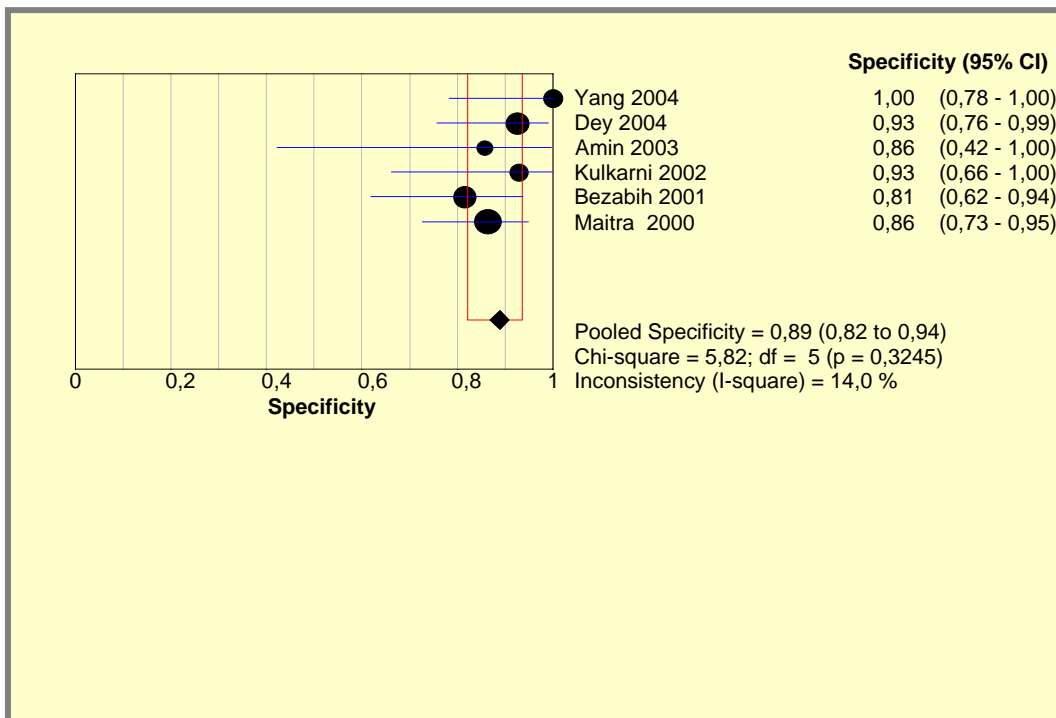
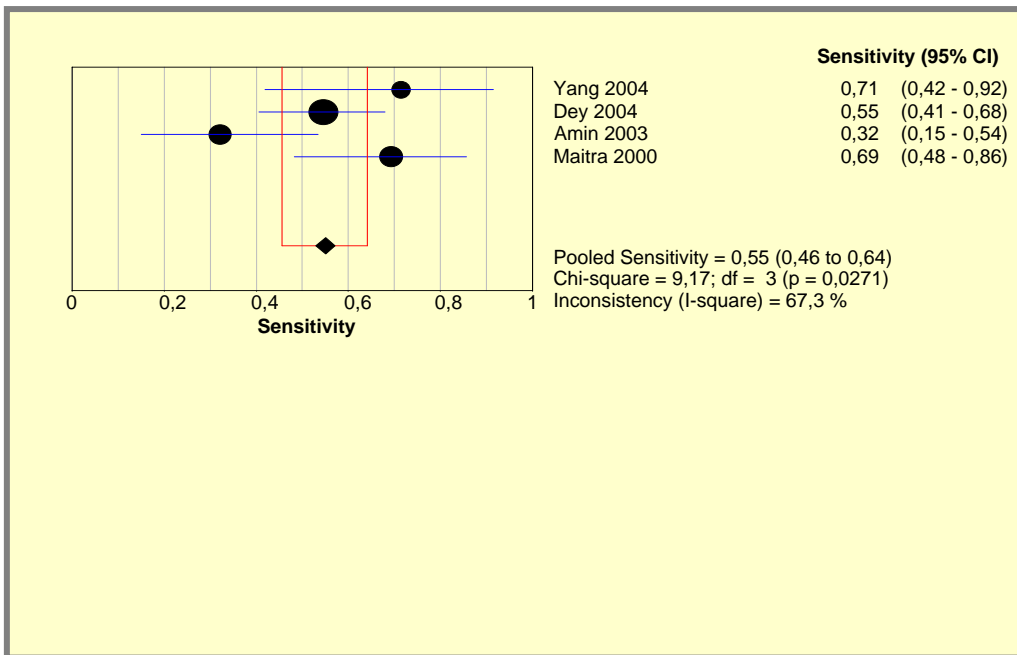


Figure 2 – Accuracy of FN A in the malignant and benign diagnosis.

d benign diagnosis.

a) Pooled sensitivity



b) Pooled specificity

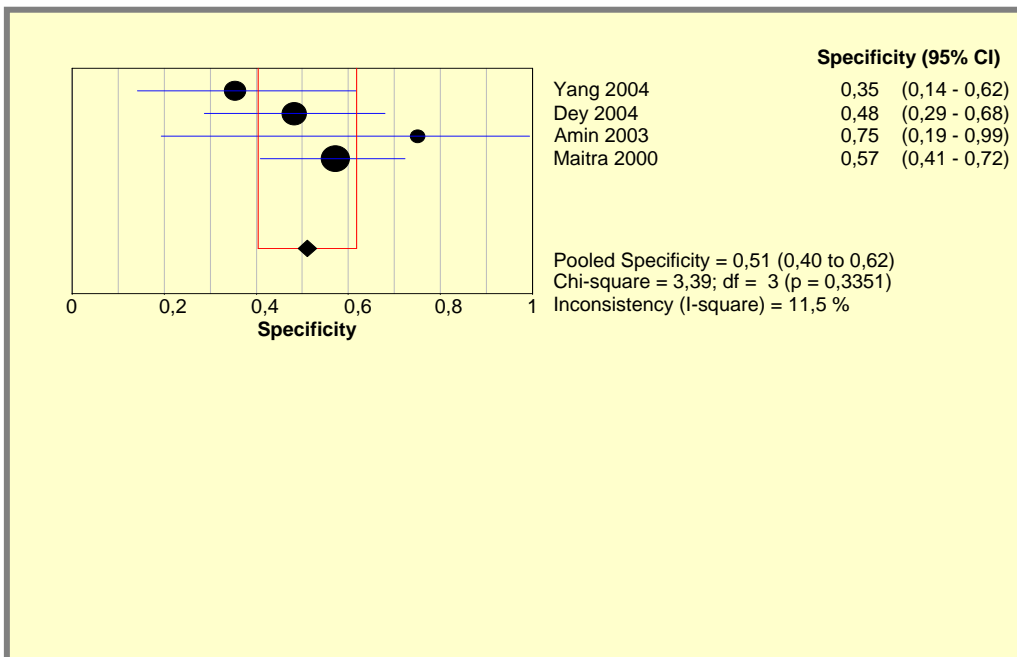


Figure 3 – Accuracy of FNA in the specific diagnosis of soft tissue tumors.

ARTIGO ORIGINAL 2

**IS CORE BIOPSY ACCURATED IN SOFT TISSUE
TUMOR DIAGNOSIS? – DIAGNOSTIC META-
ANALYSIS**

Luciana Schmidt Kirschnick

Omar Moreira Bacha

Maria Isabel Edelweiss

ABSTRACT

Objective – Accuracy of core biopsy (CB) was compared to gold-standard in soft tissue tumor diagnosis. **Study Design** – Meta-analysis was conducted to evaluate the accuracy of CB. **Methods** – Systematic research on MEDLINE, EMBASE and COCHRANE databases (1996-2007) for soft tissue tumor accuracy diagnostic studies was done. Four studies were included, presenting 465 cases for malignant and benign and 354 for specific diagnosis. **Results** – In the malignant and benign diagnosis, sensitivity was 97.1% (95% CI; 94.4-98.8), specificity 99.5% (95% CI; 97.0-100), positive likelihood ratio 59.516 (LR), negative LR 0.045 and diagnostic *odds ratio* (DOR) 1790.2 (95%CI; 359.53-8914.2; p=0.361 and I²= 6.4%). For specific diagnosis, sensitivity was 91.6% (95% CI; 87.4-94.7), specificity 83.7% (95% CI; 75.1-90.2), positive LR 4.844, negative LR 0.119 and DOR 43.573 (95% CI; 6.227-304.92 p=0.016 and I²=75.9%). **Conclusions** – CB presented high accuracy in malignant and benign diagnosis and low accuracy in the specific diagnosis of soft tissue tumors.

Keywords – Core biopsy, accuracy, diagnosis, soft tissue tumors.

Brief title (running head): **Accuracy of core biopsy in soft tissue tumors diagnosis**

INTRODUCTION

Mesenchymal tumors comprise a group of complex and varied morphology lesions, showing broad histological classification¹. Most soft tissue tumors are benign with elevated cure rate after surgical excision. Malignant mesenchymal neoplasias comprise less than 1% of all malignant cases. However, they represent high mortality lesions, once there are more than 50 histological sub-types which usually have unique clinical characteristics and prognoses, being a diagnostic and therapeutic challenge.

The information obtained from the morphological diagnosis of soft tissue tumors play an important role in devising a therapeutic plan and in determining the disease's prognosis²⁻⁵. Open incisional and/or excisional biopsy has been traditionally used as gold-standard, once they ensure adequate tissue sample for pathological evaluation, even for molecular studies. Nevertheless, in the last years, the accuracy of core biopsy has been described as quite close to the one obtained through open biopsy, incisional, excisional or complete resection³⁻¹⁰. Compared to open biopsy, core biopsy (CB) is less invasive, causes fewer complications and is less expensive. The main limitation of this diagnostic test is to provide limited tissue samples, not enabling a complete and accurate morphological evaluation of the lesion^{2,4,5}.

It is well-defined in literature that core biopsy is a widely used method which has several advantages as a diagnostic tool in different tumor lineages. There is no consensus over this value when referring to soft tissue tumors. In order to assess the accuracy of core biopsy, comparing to gold-standard, this systematic review was carried out in the diagnosis of mesenchymal neoplasias.

MATERIAL AND METHODS

Identifying the Studies

Systematic research on MEDLINE and EMBASE databases was carried out using strategies for methodological identification of diagnostic studies, from 1996 to 2007. Specific medical terms used were “tumors/sarcomas/mesenchymal neoplasias/soft tissues”, “core needle biopsy” and “histology/histopathology” combined with diagnostic terms (such as “sensitivity” and “specificity”). The COCHRANE collaboration was consulted for identification of diagnostic studies and meta-analysis. The study was limited to human beings. There were no language restrictions concerning the articles. The reference list of all primary studies was reviewed in order to identify additional relevant quotations.

Selection Criteria

This review was focused on observational studies whose interest diagnostic test results were compared to gold-standard results. The cases studied were patients with soft tissue neoplasia who underwent diagnostic investigation regardless of gender or age. Core biopsy was the diagnostic test evaluated, guided or not by imaging methods. The diagnosis obtained through the test was considered correct when in accordance with the one obtained through open incisional and/or excisional biopsy (gold-standard). As an inclusion criterion, each assessed study reported the diagnostic result compared later to the final histological result for mesenchymal neoplasia, confirmed by gold-standard. Studies that were inadequately conducted in terms of scientific methodology, the ones with histological diagnosis for other tumor lineages and also the ones which did not show enough information for the construction of 2x2 contingency tables were excluded. Final diagnosis for soft tissue tumors was compared in two different ways: (1)

concordance relating to benign and malignant tumors, and (2) concordance relating to the specific diagnosis for mesenchymal neoplasias. The primary outcome measured, therefore, was the diagnostic accuracy of soft tissue tumors. The secondary outcome assessed was the capacity for obtaining a specific diagnosis when compared to the result of excisional and/or open incisional biopsy.

Methodological Quality Assessment

All articles that met eligibility criteria had their methodological quality assessed. This assessment was carried out according to the standards established by the *Oxford-Center for Evidence Based Medicine; Level of Evidence and Grades of Recommendations*^{11,12} and by the *STARD checklist*¹³. Only the articles that met the criteria to be considered high quality, Oxford levels of evidence 1-3, were selected. Oxford levels of evidence 4 and 5 were excluded. Study types, diagnostic test, gold standard, presence of potential biases, internal validity, external validity and the statistical method used in each study were observed. This assessment eliminated all inadequate articles, despite meeting the inclusion criteria at the moment of their initial selection. Disagreements were resolved by consensus among the reviewers. The results on the quality of the studies included are summarized in the column “scoring of studies quality” in table 1.

Data Collection

Firstly, two reviewers (L.S.K. and M.I.E.) performed the initial selection of articles independently, based on the title and abstract obtained from MEDLINE and EMBASE. In a second analysis, including the complete text, reading and evaluation were performed by three reviewers independently (L.S.K., M.I.E. and O.M.B.),

collecting the information available. Finally, the same reviewers performed a final evaluation eliminating articles that could not have their data collected for the construction of contingency tables.

For each study, 2X2 contingency tables were designed for malignant and benign diagnoses, comparing the test (core biopsy) to gold-standard (excisional and/or open incisional biopsy). Similarly, contingency tables were designed in order to observe concordance level in the specific diagnosis for soft tissue tumors, also comparing the test to gold-standard.

The final inclusion or exclusion of the articles was carried out according to selection criteria. Articles in languages other than English were assessed by two reviewers (L.S.K. and M.I.E). Disagreements in the studies in English and other languages were resolved by consensus among the reviewers.

Statistical Analysis

Data from contingency tables were analyzed using the procedures of MetaDisc¹⁴. For each article, sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio (LR), diagnostic odds ratio and SROC curve (Summary Receiver Operating Characteristic) were calculated, with a 95% confidence interval measure. When 2x2 tables contained zero cells, 0.5 was added to each cell in order to enable calculations to be made.

The combined ratios obtained were submitted to meta-analysis for sensitivity and specificity through the randomic effect model (derSimonian and Laird)¹⁵. This method was also used for positive as well as negative likelihood ratio combinations.

A global measure of the test's accuracy was performed using diagnostic odds ratio (DOR), which pooled and summarized the scores obtained for sensitivity, specificity and positive and negative LR.

The evaluation of heterogeneity in the results found was performed through the Inconsistency test (I^2), which described whether the score for total variation among the studies found is either by chance or due to heterogeneity. Scores found up to 25%, 50%, and 75% or higher are considered, respectively, low, moderate and high inconsistency¹⁶. The differences among the studies, if higher than expected by chance, were identified through p values which were obtained by chi-squared test (χ^2), with $\kappa-1$ degrees of freedom (in which κ is the number of studies). $p>0.05$ scores were not significant, therefore there was no heterogeneity.

RESULTS

Identification of Studies and Eligibility

The process of selecting the studies is summarized in figure 1. Our initial research identifies 129 potentially relevant articles. Subsequently, 79 articles published after the review of their titles and abstracts were excluded, once two independent reviewers considered that these articles did not show correlation with the review question. Fifty complete text studies were evaluated, including 1 article in languages other than English (Germany) and 46 were eventually excluded after a second scrutiny independently performed by three reviewers. Four studies fulfilled selection criteria and were submitted to analysis including 465 cases for evaluation between malignant e benign diagnosis and 354 cases for specific diagnosis (Table1). There were no accuracy diagnostic studies and/or diagnostic meta-analysis in the COCHRANE library about our review. Disagreement among the reviewers occurred during the analysis of the 5 articles

and this was related to the methodologies used in the studies. It was resolved by consensus, however.

Study Description

Details about patients, interventions and methodological quality of the studies selected are summarized in Table 1. The four articles assessed, despite being performed in a restricted population, showed consecutive patient selection, as well as enough experimental and methodological details concerning diagnostic test and gold-standard. They also showed high methodological quality, fulfilling more than 50% of the quality criteria assessed (STARD), and were classified as 2B in the Oxford evidence levels and degrees of recommendation. Two of the studies assessed^{2,5} were prospective and the other two were^{3,4} retrospective. Benign soft tissue tumors were found in 185 cases (99.46%) and malignant in 271 (97.13%). Concerning the specific diagnosis, there was concordance in 87 benign cases (83.65%) and 229 (91.6%) malignant cases. Table 2 shows the results of contingency tables (true-positive, false-positive, false-negative and true-negative) in each study assessed. The differences in total number of cases of tables 1 and 2 are due to the ones excluded for not meeting selection criteria. Most of these cases are represented by lesions of non-mesenchymal tumor lineages and/or bone tumors.

The robustness of results was statistically evaluated through randomic effect model. There was acceptable heterogeneity concerning malignant versus benign diagnosis, considered mild¹⁶ among the four studies evaluated^{2,3,4,5}. Global scores of 97.1% (95% CI; 94.4-98.8) for sensitivity, 99.5% for specificity, (95% CI; 97.0-100), 59.516 for positive likelihood ratio (95% CI; 17,426-203.270) and 0.045 for negative likelihood ratio (95% CI; 0.012-0.176) were found. These scores result from pooled

scores presented by the studies individually. The summarization of these results was finally performed by diagnostic odds ratio (DOR) showing a score of 1790.2 (95% CI; 359.53-8914.2), with $p=0.361$ and $I^2=6.4\%$. These data are presented in Table 3.

Concerning the test's evaluation in order to obtain specific diagnosis, the results found in the studies assessed ^{2,3,4} showed heterogeneity. Global scores of 91.6% (95% CI; 87.4-94.7) for sensitivity, 83.7% (95% CI; 75.1-90.2) for specificity, 4.844 (95% CI; 1.418-16.550) for positive likelihood ratio, and 0.119 (95% CI; 0.057-0.247) for negative likelihood ratio were found. These scores result from pooling of the ones presented by the studies individually. The summarization of these results was finally performed through diagnostic odds ratio, showing a score of 43.573 (95% CI; 6.227-304.92), with $p=0.016$ and $I^2=75.9\%$. These data are presented in Table 4.

DISCUSSION

Soft tissue tumors, due to their complex morphological heterogeneity, constitute a diagnostic challenge in surgical pathology practice. In addition, information obtained from the morphological diagnosis of these lesions is crucial for determining adequate treatment and prognosis ^{2-5,8,9}. For this reason, open incisional and/or excisional biopsy are still traditionally used as gold-standard in the diagnosis of mesenchymal lesions.

Core biopsy has been used customarily as a diagnosis tool for several benign and malignant lesions. In several specialties, we may find results with adequate evidence about these diagnostic tests. These methods have been showing significant diagnostic accuracy, with results which are similar to gold-standard, especially in breast and thyroid lesions ^{17,18,19,20}. In soft tissue tumors, however, there is still controversy towards the real diagnostic accuracy of these tests. Several studies show inconclusive results, restricted scientific evidence and/or inconsistent methodological quality.

However, there is data available in literature that can be analyzed as a whole, systematizing information on the subject and summarizing data obtained from criteria based on scientific and methodological evidence ^{15,21,22}. According to current literature data, this was one of the first studies in meta-analysis aiming at assessing the accuracy of core biopsy in soft tissue tumor diagnoses.

Several currently available articles that assess the accuracy of core biopsy in soft tissue tumor diagnoses present inadequate methodology. In addition, non-mesenchymal lesions which can be metastatic or inflammatory are often included, such as epithelial, lymphoproliferative, melanocytic and, mainly, bone lesions, compromising the method's real assessment. When studying a certain organ, segment or body topography, the diagnoses performed, through CB or EB, eventually comprehend all those cases which are prevalent in the region assessed, from primary to metastatic lesions. In these situations, the scores found for sensitivity and specificity may not present real accuracy due to potential biases.

Variable results have been found in literature concerning the diagnosis of soft tissue lesions through core biopsy, showing accuracy scores between 68¹⁰ and 95.75%⁵. In some cases scores for sensitivity and specificity of up to 100%⁵ were found; Lopez *et al*,⁵ for example, evaluated usefulness and limitations of CB in the diagnosis of musculoskeletal tumors. Nevertheless, lesions of several tumor lineages were included, such as melanomas, carcinomas and lymphoproliferative lesions. Torriani *et al* ⁸ obtained sensitivity scores of 96% and specificity scores of 100% in a studied sample of 65 cases. However, these results were not exclusive for soft tissue lesions and several cases could not be compared to gold-standard. In our review, the available data were assessed based only on soft tissue tumor cases compared to gold-standard histology. We found a sensitivity score of 97.1% and a specificity score of 99.5% for malignant and

benign diagnosis for soft tissue tumors and also sensitivity score of 91.6% and specificity 83.7% for specific diagnosis of these lesions with the use of CB. These data are summarized in figures 2 and 3.

Even though over 50 articles dealing specifically with soft tissue tumor diagnosis using core biopsy and/or fine needle aspiration (FNA) as diagnostic tests have been found only four of them completely fulfilled the selection criteria for this meta-analysis.

Concerning the difference between malignant and benign diagnosis, scores relatively favorable to the performance of diagnostic test were found. Pooled scores obtained for sensitivity presented heterogeneity with remarkable inconsistency parameters ($I^2=77.4\%$). Negative likelihood ratio also showed heterogeneity, though inconsistency was considered moderate ($I^2=73.3\%$). The remaining scores found for specificity and positive likelihood ratio were considered homogeneous ($I^2=0.0\%$). Corroborating these findings, diagnostic odds ratio also presented homogeneous scores, with low inconsistency ($I^2=6.4\%$). Therefore, the method showed adequate accuracy in the diagnosis of malignant and benign soft tissue tumors.

In order to obtain specific diagnosis in soft tissue tumors, this meta-analysis did not find as favorable results as those differing malignant from benign tumors. There was evident heterogeneity ($I^2 > de 75\%$) in the pooled scores obtained for specificity and positive and negative likelihood ratio. This situation was confirmed when obtaining diagnostic odds ratio, showing elevated inconsistency ($I^2 =75.9\%$). There was low heterogeneity ($I^2 =8.1\%$) only for pooled of sensitivity. Therefore, after summarizing currently available literature data, CB showed low accuracy in the specific diagnosis of soft tissue tumors, suggesting that this diagnostic test must be used carefully and diagnostic investigation must follow the gold-standard diagnostic procedure.

A possible limitation of this systematic review may be the reduced number of studies on the subject whose methodological quality is enough to be submitted to a meta-analysis. In addition, some results presented quite broad confidence interval and significant heterogeneity. This shows the presence of great variability among the studies available and, probably, a small sample size. Besides, most studies show other tumor lineages concurrently, besides soft tissue tumors submitted to diagnostic test. This may harm, and sometimes, prevent the analysis of articles whose cases cannot be distinguished through data supplied in the article.

This meta-analysis provided precise evaluation of core biopsy accuracy in soft tissue tumor diagnosis. The present results showed that this method is highly accurate for malignant and benign diagnoses of soft tissue tumors. However, it showed low accuracy to obtain specific diagnosis of these lesions, presenting more sensitivity than specificity. Therefore, methods that improve accuracy rates for the specific diagnosis of the histological type of soft tissue tumors, or methods associated to ancillary techniques are still necessary for the diagnostic investigation of these tumors. Nevertheless, it is extremely useful that sufficiently large, well-conducted, prospective designed and methodologically adequate studies be performed in order to evaluate CB accuracy in establishing accurate diagnosis in soft tissue tumors.

Acknowledgment

We thank Airton Stein, MD PhD, for his special statistical and epidemiological contributions.

REFERENCES

1. Fletcher CDM (eds). Diagnostic Histopathology of Tumors, 2nd edition. Churchill Livingstone, USA, 2000.
2. Yang YJ, Damron TA. Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions. Arch Pathol Lab Med 2004;128(7):759-764.
3. Hoerber I, Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. Annals Surg Oncol 2000;8(1):80-89.
4. Ray-Coquard I, Ranchère-Vince D, Thiesse P, Ghesquières H, Biron P, Sunyach MP, Rivoire M, Lancry L, Méeus P, Sebban C, Blay JY. Evaluation of core needle biopsy as a substitute to open biopsy in the diagnosis of soft-tissue masses. European J Cancer 2003;39:2021-2025.
5. López J, del Cura J, Zabala R, Bilbao F. Usefulness and limitations of ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of musculoskeletal tumours. APMIS 2005;113:353-360.
6. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. J Bone Joint Surgical Am 1996;78:644-649.
7. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. Cancer 2000;89(12):2677-2686.
8. Torriane M, Etchebehere M, Amstalden EMI. Sographically guided core needle biopsy of bone and soft tissue tumors. J Ultrasound Med 2002;21:275-281.

9. Domanski HA, Akerman M, Carlén B, Engellau J, Gustafson P, Jonsson K, Mertens F, Rydholm A. Core-needle biopsy performed by cytopathologist . *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2005;105:229-239.
10. Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, Kunisada T, Yoshida A, Yanai H, Dendo S, Yoshino T, Kanazawa S, Ozaki T. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. *J Surg Oncol* 2006;94:21-27.
11. Phillips B, Ball C, Sacket D. Oxford Center for Evidence-Based Medicine Level of Evidence Grades of Recommendations. Available at:
<http://www.cebm.net/background.asp>
12. Medeiros LR, Stein A. Níveis de evidência e graus de recomendação da medicina baseada em evidências. *Revista Amrigs* 2002;46(12):43-46.
13. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy. The STARD initiative. *Annals Int Med* 2003;138:40-44.
14. Zamora J, Muriel A, Abaira V. Meta-DiSc for Windows: A Software Package for the Meta-analysis of Diagnostic Tests. XI Cochrane Colloquium, Barcelona, 2003. Available at: <http://www.hrc.es/investigacion/metadisc.htm>
15. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technology Assessment* 2005;9(12).
16. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003;327:557-560.
17. Tavassoli FA. Pathology of the breast, 2nd edition. McGraw-Hill Professional, Hong Kong, 1999.

18. Rosen PP. Breast pathology: diagnosis by needle core biopsy., 2nd edition.
Lippincott Willians & Wilkins Publishers, Philadelphia,2001.
19. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of Soft Tissue and Bone. IARC Press; France, 2000.
20. Orell SR, Sterrett GF, Whitaker D. Fine needle aspiration cytology, 4th edition.
Elsevier Churchill Livingstone, Australia, 2005.
21. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HCW, van der Windt DAWM, Bezemer PD. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didatic Guidelines. BMC Medical Research Methodology 2002; 2:9-23.
Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/2/9>
22. Sackett D, Starus SE, Richardson WS, Rosemberg W, Haynes RB. Medicina baseada em evidências – Prática e ensino, 2^a edição. Artmed, Brasil, 2003.

Table 1 – Characteristics of studies included on analysis

Study, year	Period of study	n ^b	n ^c	Mean age (range)	Scoring of study quality	Oxford evidence level
Lopez ⁵ , 2005	1999-2004	188	109	55,8 (2-88)	Prospective, consecutive, indeterminate blindness, sufficient details of test, gold-standard and population.	2B
Yang ² , 2004	NR	50	31	50,8 (18-85)	Prospective, consecutive, indeterminate blindness, sufficient details of test, gold-standard and population.	2B
Ray-Coquard ⁴ , 2003	1994-2000	103	66	54 (11-87)	Retrospective, consecutive, indetermined blindness, sufficient details of test, gold-standard and population.	2B
Hoerber ³ , 2001	1989-1998	259	257	NR ^a	Retrospective, consecutive, indeterminate blindness, sufficient details of test and gold-standard, insufficient details of population .	2B

^aNR= not reported. ^bn=total number of lesions submitted to test (core biopsy). ^cn'=total number of mesenchymal tumors submitted to test that fulfilled the selection criteria.

Table 2 – Contingency tables for soft tissue tumors

Study	True positive	False positive	False negative	True negative
Malignant vs benign diagnosis				
Lopez, et al ⁵	28	0	4	77
Yang, et al ²	16	0	0	15
Ray-Coquard, et al ⁴	48	0	3	15
Hoeber, et al ³	179	1	1	78
Specific diagnosis				
Yang, et al ²	13	6	3	9
Ray-Coquard, et al ⁴	48	0	3	15
Hoeber, et al ³	168	11	15	63

Table 3 – Accuracy of core biopsy in the malignant and benign diagnosis of soft tissue tumors

Study	Sensitivity ^a % (CI 95%)	Specificity ^b %(CI95%)	Likelihood ratio				DOR ^e	
			Positive ^c	%Weight	Negative ^d	%Weight	(CI95%)	%Weight
Lopez ⁵	87,5 (71-96,5)	100(95,3-100)	134,73(8,474-2142,0)	19,72	0,14(0,06-0,32)	32,73	981,67(51,22-18814,4)	27,44
Yang ²	100(79,4-100)	100(78,2-100)	31,06(2,03-475,94)	20,25	0,03(0,002-0,47)	14,96	1023,0(19,10-54790,5)	15,60
Ray-Coquard ⁴	94,1(83,8-98,8)	100(78,2-100)	29,85(1,95-457,23)	20,26	0,07(0,03-0,19)	31,11	429,57(21,01-8783,8)	26,36
Hoerber ³	99,4 (96,9-100)	98,7(93,1-100)	78,56(11,21-550,83)	39,78	0,006 (0,001-0,04)	21,19	13962,0(862,26-226078,3)	30,60
Total	97,1(94,4-98,8)	99,5(97,0-100)	59,52(17,43-203,27)		0,05(0,01-0,18)		1790,2(359,53-8914,2)	

^a Inconsistency (I²) de 77,4%; p=0,004. ^b I²= 0,0%; p=0,633. ^c I²= 0,0%; p=0,829. ^d I²= 73,3%; p=0,011. ^eDiagnostic odds ratio; I²=6,4%; p=0,361

Table 4 – Accuracy of core biopsy in the specific diagnosis of soft tissue tumors

Study	Sensitivity ^a % (CI 95%)	Specificity ^b %(CI95%)	Likelihood ratio				DOR ^e	
			Positive ^c	%Weight	Negative ^d	%Weight	(CI95%)	%Weight
Yang ²	81,3(54,4- 96,0)	60(32,3- 83,7)	2,03(1,05- 3,94)	42,03	0,31(0,10- 0,94)	25,43	6,5(1,28- 33,03)	35,13
Ray- Coquard ⁴	94,1(83,8- 98,8)	100(78,2- 100)	29,85(1,95- 457,23)	14,24	0,07(0,03- 0,19)	27,79	429,57(21,01- 8783,8)	21,96
Hoeber ³	91,8(86,8- 95,3)	85,1(75- 92,3)	6,18(3,57- 10,67)	43,73	0,09 (0,06- 0,16)	46,78	64,15(27,97- 147,13)	42,91
Total	91,6(87,4- 94,7)	83,7(75,1- 90,2)	4,84(1,42- 16,55)		0,12(0,06- 0,25)		43,57(6,23- 304,92)	

^a I²= 8,1%; p=0,337. ^b I²= 80,5%; p=0,006. ^c I²= 82,1%; p=0,004. ^d I²= 55,7%; p=0,105. ^e Diagnostic odds ratio; I²= 75,9%; p=0,016

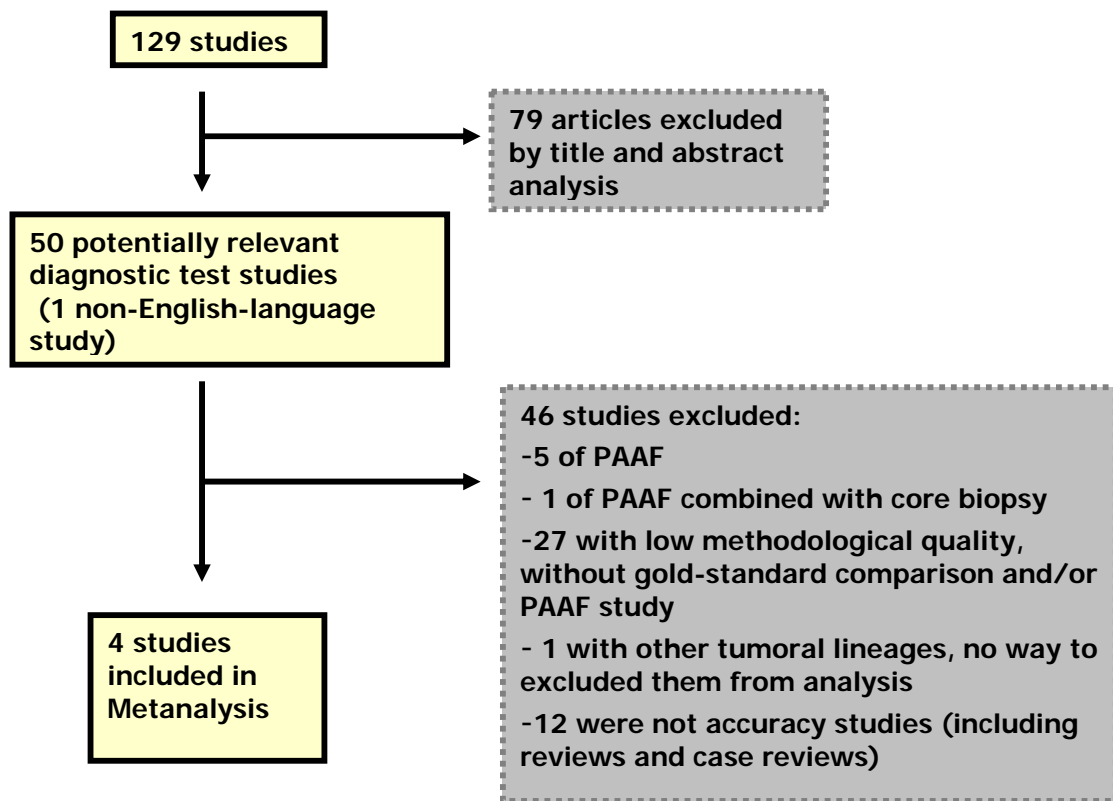
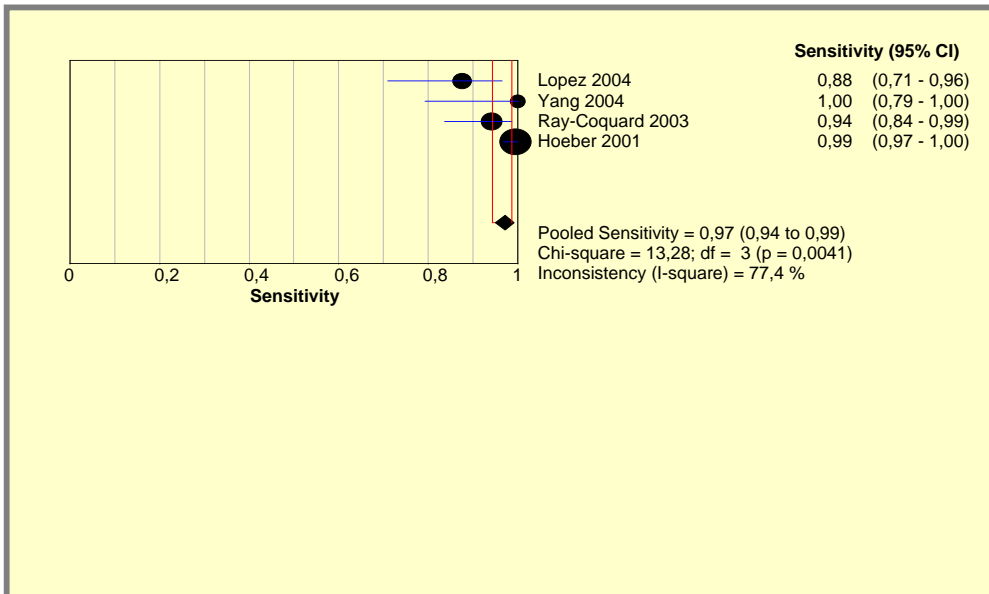


Figure 1 – Study selection process.

a) Pooled sensitivity



b) Pooled specificity

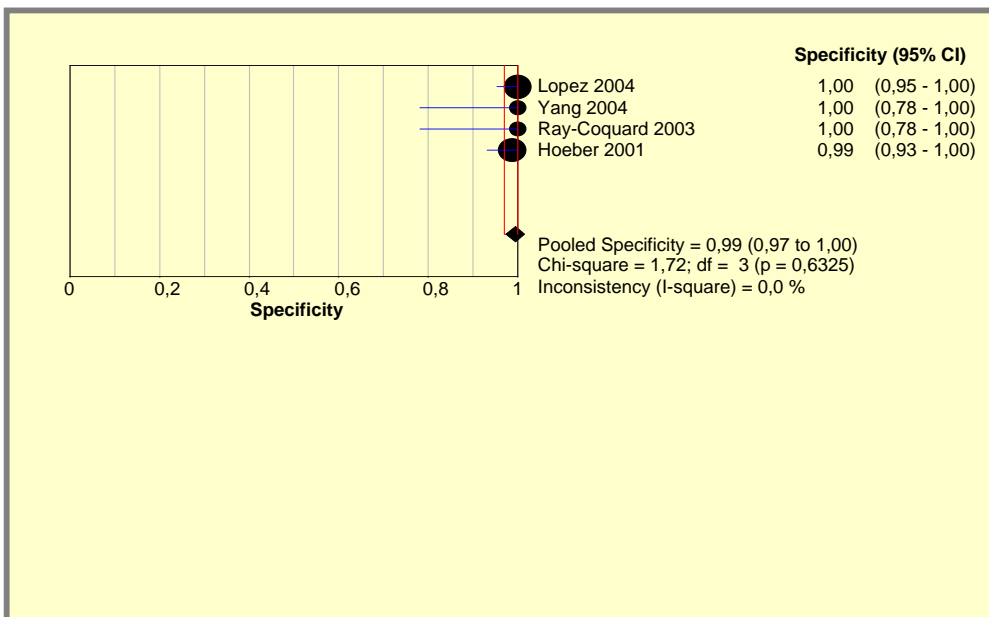
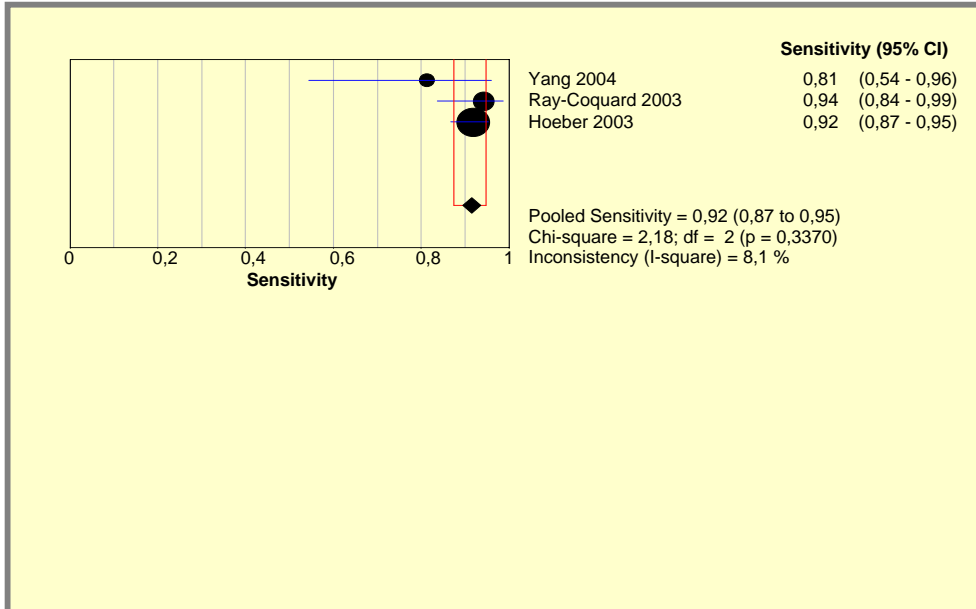


Figure 2 – Accuracy of core biopsy in the malignant and benign diagnosis of soft tissue tumors

a) Pooled sensitivity



b) Pooled specificity

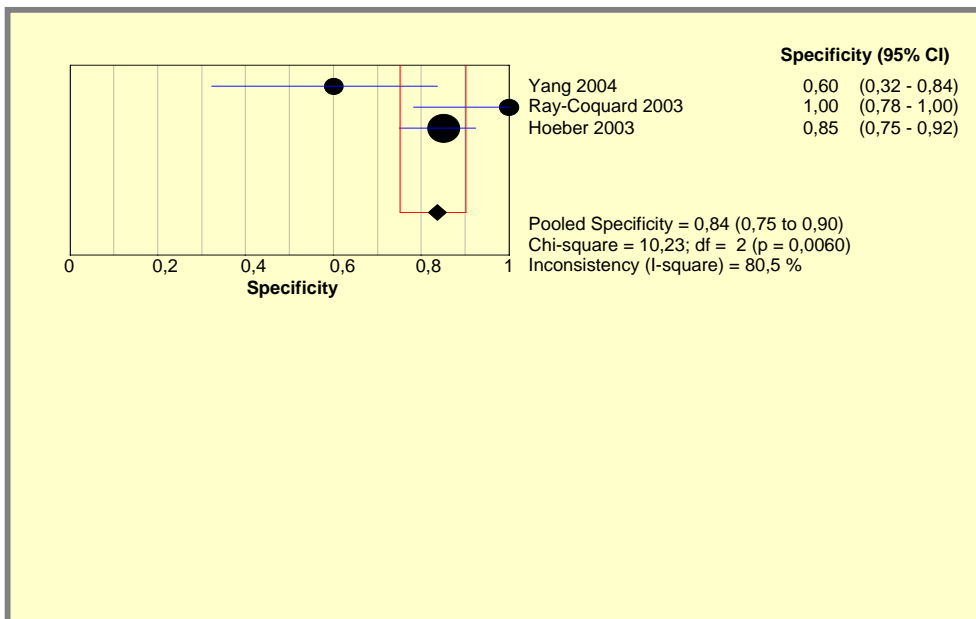


Figure 3 – Accuracy of core biopsy in the specific diagnosis of soft tissue tumors

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO A

Estratégias de Pesquisa

1.1. Estratégias de busca no MEDLINE (PUBMED)

1. “sensitivity and specificity” [all fields]
2. “sensitivity and specificity/standards” [all fields]
3. “specificity” [all fields]
4. “screening” [all fields]
5. “false positive” [all fields]
6. “false negative” [all fields]
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8. “accuracy” [all fields]
9. “predictive value” [all fields]
10. “predictive value of tests” [all fields]
11. “reference value” [all fields]
12. “reference values” [all fields]
13. “reference standards” [all fields]
14. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15. “roc” [all fields]
16. “roc analysis” [all fields]
17. “roc and” [all fields]
18. “roc area” [all fields]
19. “roc auc” [all fields]
20. “roc characteristics” [all fields]
21. “roc curve” [all fields]
22. “roc curve method” [all fields]
23. “roc curves” [all fields]
24. “likelihood ratio” [all fields]
25. “roc estimated” [all fields]

26. "roc evaluation" [all fields]
27. #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
OR #25 OR #26
28. #7 OR #14 OR #27
29. soft tissue neoplasms
30. soft tissue* AND neoplasm*
31. soft tissue* AND sarcoma*
32. soft tissue* AND tumour*
33. soft tissue* AND tumor*
34. #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33
35. mesenchymal neoplasms
36. mesenchymal* AND neoplasm*
37. mesenchymal* AND sarcoma*
38. mesenchymal* AND tumour*
39. mesenchymal* AND tumor*
40. #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39
41. #34 OR #40
42. #28 AND #41
43. fine needle aspiration
44. FNA
45. core needle biopsy
46. large core biopsy
47. #43 OR #44
48. #45 OR #46
49. #47 OR #48
50. #42 AND #49
51. cytology
52. cytopathology
53. #51 OR #52
54. histology
55. histopathology

56. #54 OR #55
57. #53 OR #56
58. #50 AND #57

1.2. Estratégias de busca no EMBASE

1. sensitivity and specificity/
2. sensitivity and specificity/standards/
3. specificity/
4. screening/
5. false positive/
6. false negative/
7. or/ 1-6
8. accuracy/
9. predictive value/
10. predictive value of tests/
11. reference value/
12. reference values/
13. reference standards/
14. or/ 8-13
15. roc/
16. roc analysis/
17. roc and/
18. roc area/
19. roc auc/
20. roc characteristics/
21. roc curve/
22. roc curve method/
23. roc curves/
24. likelihood ratio/
25. roc estimated/
26. roc evaluation/

27. or/ 15-26
28. 7 or 14 or 27
29. soft tissue neoplasms/
30. (soft tissue\$ adj5 neoplasm\$).tw
31. (soft tissue\$ adj5 sarcoma\$).tw
32. (soft tissue\$ adj5 tumour\$).tw
33. (soft tissue\$ adj5 tumor\$).tw
34. or/ 29-33
35. mesenchymal neoplasms/
36. (mesenchymal\$ adj5 neoplasm\$).tw
37. (mesenchymal\$ adj5 sarcoma\$).tw
38. (mesenchymal\$ adj5 tumour\$).tw
39. (mesenchymal\$ adj5 tumor\$).tw
40. or/ 35-39
41. 34 or 40
42. 28 and 41
43. fine needle aspiration/
44. FNA/
45. core needle biopsy/
46. large core biopsy
47. 43 or 44
48. 45 or 46
49. 48 or 49
50. 42 and 49
51. cytology/
52. cytopathology/
53. 51 or 52
54. histology/
55. histopathology/
56. 54 or 55
57. 53 or 56

ANEXO B**Níveis de evidências das publicações científicas (maio-2001)**

Nível	Terapia/Prevenção Etiologia/Dano	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial / estudos de prevalência	Econômico / Decisão de Análise
1a A	Estudos de RS (homogeneidade*) /ou estudos ensaios clínicos randomizados (ECR)	Estudos de RS* (homogeneidade*) de estudos de coorte com controle desde o início dos casos; NDC† com validade em diferentes populações	Estudos de RS (homogeneidade*) de nível 1 em estudos diagnósticos; NDC† de estudos 1b de diferentes centros clínicos	Estudos de RS (homogeneidade*) ou estudos de coorte prospectivos	Estudos de RS* (homogeneidade*) ou nível 1 de estudos com enfoque econômico
1b A	Estudos individuais randomizados e controlados com estreito intervalo de confiança	Estudos individuais de coorte com > 80% de seguimento; NDC† validado em grupo populacional	Validação ** de estudos de coorte com bom††† padrão de referência; NCD† testado em um único centro	Estudos de coorte prospectivos com bom seguimento****	Análise baseada em custos clínicos ou alternativas de custos; RS* de evidências; incluindo análises de sensibilidades de várias alternativas
1c A	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento §	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento §	Absoluta sensibilidade†† Absoluta especificidade††	Todos ou nenhum da série de casos	Estimativa de análise com absoluta estimativa de melhora ou piora††††
2a B	RS (homogeneidade*) de estudos de coorte	RS (homogeneidade*) /ou outros estudos de coorte Retrospectivo ou grupo controle dos grupos de estudos clínicos randomizados	RS (homogeneidade*) estudos diagnósticos de nível 2 ou com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade*) de 2b e estudos com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade*) de estudos com enfoque econômico com nível de evidência 2 ou com melhores níveis de evidência

2b B	Estudos de coorte individual (incluindo estudos randomizados de baixa qualidade, isto é, < 80% de seguimento)	Estudos de coorte retrospectivos ou de seguimento de grupo controle de pacientes tratados por estudos clínicos randomizados; derivados de NDC† que utilizam análise de regressão §§§	Estudos de coorte exploratórios** com bom††† padrão de referência (ouro); derivados de NDC† com análise de regressão dos dados §§§	Estudos de coorte retrospectivos, ou com pobre seguimento	Análise baseada em custos ou limitadas alternativas de revisão de evidências de estudos simples incluindo análise de sensibilidade de várias alternativas.
2c B	Estudos de desfechos; estudos ecológicos	Estudos de desfechos		Estudos ecológicos	Estudos de desfecho ou de auditoria
3a B	RS (homogeneidade*) de estudos de casos e controles		RS (homogeneidade*) de 3b	RS (homogeneidade*) de 3b	RS (homogeneidade*) de 3b
3b B	Estudos individuais de casos e controles		Estudos não consecutivos ou sem aplicar padrão-ouro de referência	Estudo de coorte não consecutivo, ou população muito limitada	Análise baseada em alternativas limitadas de custo, dados de estimativas muito pobres, mas incorporando análise de sensibilidade
4 C	Série de casos (ou estudos de coorte com pobre qualidade ou estudos de casos e controles §§)	Série de casos (com pobre qualidade de prognóstico estudos de coorte ***)	Estudos de casos e controles que dependem de padrão-ouro	Série de casos ou estudos que substituem o padrão-ouro	Análise de decisão com análise de sensibilidade
5 D	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais

Fonte : PHILLIPS *et al.* (2001)

Fonte : Adaptado de PHILLIPS *et al.* (2001)

*	RS = artigos de revisão sistemática, com homogeneidade entre os artigos, significa estar livre de artigos com variação heterogênea.
†	Normas de decisão clínica (NDC) representadas graficamente por algoritmos ou sistema de escores o qual fornece estimativa de diagnóstico ou prognóstico.
§	Quando todos os pacientes morriam antes de fazer o tratamento, mas agora alguns sobrevivem com início da terapêutica, ou quando alguns pacientes morrem antes de o tratamento tornar-se disponível, entretanto nenhum morre em vigência do

	tratamento.
§§	Estudos de coorte (com pobre qualidade) – falharam em definir a comparação entre os grupos e/ou falharam em mensurar exposição e desfecho (preferencialmente deveriam ser cegados); falharam em identificar grupo controle e fatores de confusão; o seguimento não foi suficientemente longo para avaliar desfecho, o seguimento dos pacientes não foi completo. Estudos de casos e controles (com pobre qualidade) – falham em definir claramente a comparação entre os grupos, falham em mensurar exposição e desfecho (preferencialmente deveriam ser cegados), falham em identificar grupo controle e fatores de confusão.
§§§	Estudos de validação testam a qualidade de um teste diagnóstico específico, com base em evidências prévias. Um estudo exploratório coleta informações e utiliza a análise de regressão para identificar fatores que sejam significativos.
††	Há absoluta especificidade (resultado negativo) quando exclui o diagnóstico. Há absoluta sensibilidade (teste positivo) quando o teste define o diagnóstico.
†††	Bom padrão é como se chama o “padrão-ouro”, são testes independentes e aplicados às cegas objetivamente em todos os pacientes.
††††	Estimativas de tratamento de melhor valor são claramente os que possuem baixo custo. Estimativa de tratamento de menor valor pode ser uma opção boa, mas mais cara, tam em pode ser uma opção ruim com igual custo ou ainda mais cara.
**	Validando estudos de testes diagnósticos específicos, baseados anteriormente em evidências. Estudo de coletas de informações e análise de dados (utiliza análise de regressão) para encontrar fatores que possam ser considerados significantes.
***	Estudos de coorte, com enfoque de prognóstico, são considerados de pobre qualidade quando ocorre viés na seleção da amostra; mensuração do desfecho ocorre somente < 80% dos pacientes que concluem o estudo; quando os desfechos são determinados, mas não blindados e não há objetividade nem correção dos fatores de confusão.
****	Bom seguimento (> 80%) em estudos com diagnóstico diferencial, com adequado tempo de acompanhamento: em quadro agudo (1-6 meses) e em quadro crônico (1-5 anos)

Graus de recomendação (maio de 2001)

A	Consiste em estudos de nível 1. Estudo com forte recomendação na escolha, são excelentes os níveis de evidência para recomendar rotineiramente a conduta. Os benefícios possuem peso maior que o dano. Há boas evidências para apoiar a recomendação.
B	Consiste em estudos do nível 2 e 3 ou generalização de estudos de nível 1. Estudo que recomenda a ação, são encontradas evidências importantes no desfecho e conclusão é de que há benefício na escolha da ação em relação aos riscos do dano. Há evidências razoáveis para apoiar a recomendação.
C	Consiste em estudos de nível 4 ou generalização de estudos de nível 2 ou 3. Encontra mínimas evidências satisfatórias na análise dos desfechos, mas conclui que os benefícios e os riscos do procedimento não justificam a generalização da recomendação. Há evidências insuficientes, contra ou a favor, mas as recomendações podem ter outras bases.
D	Consiste em estudos de nível 5 ou qualquer estudo inconclusivo. Estudos com pobre qualidade. Há evidências para descartar a recomendação.

ANEXO C

Formulário para leitura e avaliação dos artigos

Examinador: _____

Número do artigo: _____

Título resumido: _____

Data: ___/___/___

Referência(s): _____

1. Título/resumo/ palavras-chave indicam o artigo como um estudo sobre acurácia diagnóstica?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

2. Na introdução é justificada a relevância da pesquisa?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

3. População em estudo:

Critérios de inclusão –

Critérios de exclusão –

4. A seleção dos pacientes foi feita de forma consecutiva?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

5. Foram detalhadas características étnicas e demográficas dos pacientes?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

6. Todos os pacientes que entraram no estudo foram contabilizados no final?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

7. Qual o número de pacientes incluídos, excluídos e perdidos do estudo?

Incluídos que realizaram o teste - Página _____

Incluídos que não realizaram o teste Página _____

Incluídos que realizaram o teste e não realizaram o padrão-ouro - Página _____

Perdidos - Página _____

Excluídos - Página _____

8. Coleta dos dados:

Prospectivamente –

Retrospectivamente –

9. Houve mascaramento na aferição do desfecho?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

10. Os pacientes tinham exames prévios (citológicos ou histológicos)?

Sim Qual?

Não

Indeterminado

Página _____

11. São detalhadas as informações de como foram realizados os diagnósticos patológicos?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

12. São descritas quais as subclassificações dos tumores utilizadas?

Sim Qual(is)?

Não

Indeterminado

Página _____

13. São descritas as graduações histológicas utilizadas?

Sim Qual(is)?

Não

Indeterminado

Página _____

14. Os médicos que interpretavam os exames patológicos eram cegos para o diagnóstico de imagem ou para a interpretação de outro médico?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

15. Os testes estatísticos utilizados estão claramente definidos?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

16. Os testes estatísticos são reprodutíveis?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

17. Os parâmetros estatísticos foram calculados?

Sim (indique os valores de cada um)

Sensibilidade _____

Especificidade _____

Valor preditivo positivo _____

Valor preditivo negativo _____

Odds ratio (razão de probabilidade) _____

Não

Indeterminado

Página _____

18. É descrito o intervalo de tempo entre a realização do teste e algum procedimento terapêutico?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

19. Há homogeneidade entre os diagnósticos?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

20. Os resultados do teste são adequadamente tabulados com o teste padrão-ouro (incluindo perdas e casos indeterminados)?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

21. É referido algum efeito adverso do teste ou do padrão-ouro?

Sim

Não

Indeterminado

Página _____

22. Os cálculos de acurácia são apresentados com medidas de intervalo de confiança?

Sim IC= _____ palfa= _____

Não

Indeterminado

Página _____

23. Como foram manejadas as perdas e os diagnósticos indeterminados?

24. São realizadas estimativas de variabilidade da acurácia diagnóstica entre subgrupos, leitores ou entre os diferentes centros participantes?

Sim

Não

Indeterminado

Página_____

25. São realizadas medidas de reprodutibilidade do teste?

Sim

Não

Indeterminado

Página_____

26. A discussão se aplica aos achados do estudo?

Sim

Não

Indeterminado

Página_____

ANEXO D

Estudos excluídos da metanálise

Estudo	Motivo da exclusão
Singh et al, 2007.	Relato de caso
Ogilvie et al, 2006.	Não é estudo de acurácia diagnóstica.
Domanski et al, 2006.	Descritivo, não é estudo de acurácia.
Ashford et al, 2006.	Metodologia não adequada e avaliou custos da execução dos exames.
Domanski et al, 2006.	Metodologia, resultado do teste não comparado/tabulado com padrão-ouro.
Mitsuyoshi et al 2006.	Resultado do teste não comparado com padrão-ouro.
Dálen et al, 2006.	Metodologia, resultado do teste não adequadamente comparado com padrão-ouro.
Soudack et al, 2006.	Estudo de radiologia, não é de acurácia em patologia, não compara adequadamente o teste com o padrão-ouro.
Altuntas et al, 2005.	Metodologia, não foi possível excluir os tumores de origem não-mesenquimal para realização dos cálculos.
Domanski et al, 2005.	Avalia a acurácia da PAAF e da CB de maneira combinada e não como testes isolados.
Van Rijswijk et al, 2004.	Estudo de acurácia diagnóstica entre métodos de imagem.
Rotenberg et al, 2004.	Não é estudo de acurácia diagnóstica, avaliou equipamento para core biopsy.
Kapila et al, 2003.	Não é estudo de acurácia, estudo descritivo.
Kitagawa et al, 2003.	Metodologia, casos sem comparação com o padrão-ouro.
Issakov et al, 2003.	Metodologia.
Einarsdóttir et al, 2003.	Estudo de acurácia diagnóstica entre métodos de imagem.
Mathur et al, 2003.	Estudo de acurácia para graduação citológica de sarcomas.
Singh et al, 2003.	Metodologia, resultado do teste não adequadamente comparado com padrão-ouro.
Hau et al, 2002.	Muitos casos sem comparação com padrão-ouro, entre os que fizeram comparação não foram possíveis isolar os casos de tumores de partes moles para análise.
Sápi et al, 2002.	Avaliou a acurácia da PAAF associada a outras técnicas (imunoistoquímica, hibridização, citometria, etc).
Madhavan et al, 2002.	Metodologia, resultado do teste não adequadamente comparado com padrão-ouro.
Nagira et al, 2002.	Não foi possível isolar os casos de tumores de partes moles, entre todos apresentados no estudo, para fazer a análise.

Jones et al, 2002.	Estudo avaliou a concordância inter-observador na realização do diagnóstico, não avaliou a acurácia do teste.
Torriani et al, 2002.	Resultado do teste não comparado com padrão-ouro.
Palmer et al, 2001.	Estudo de acurácia para graduação citológica de sarcomas.
Kilpatrick et al, 2001.	Metodologia, resultado do teste não adequadamente comparado com padrão-ouro.
Kilpatrick et al, 2000.	Estudo descritivo.
Welker et al, 2000.	Resultado do teste não comparado com padrão-ouro.
Garcia-Solano et al, 2000.	Diversas linhagens tumorais, não foram possíveis excluir os tumores de origem não-mesenquimal para realização dos cálculos.
Gonzalez-Campora et al, 2000.	Artigo de revisão.
Yeow et al, 2000.	Estudo de radiologia, não é de acurácia em patologia.
Wakely et al, 2000.	Nem todos têm comparação com resultado histológico, destes alguns com o padrão-ouro, outros com cell-block e outros com core biopsy.
Kilpatrick et al, 1999.	Metodologia e avaliou outros métodos associados à PAAF no diagnóstico dos sarcomas.
Liu et al, 1999.	Compara acurácia da PAAF em relação a ter ou não informações clínicas, não comparando com padrão-ouro, também inclui análise de diversas linhagens tumorais além de partes moles.
Yao et al, 1999.	Número pequeno realizou o padrão-ouro, entre estes não compara explicitamente com o padrão-ouro e não foram possíveis excluir os tumores de origem não-mesenquimal para realização dos cálculos.
Skoog et al, 1999.	Metodologia.
Kilpatrick et al, 1998.	Artigo de revisão.
Schulte et al, 1998.	Resultado do teste não adequadamente comparado com padrão-ouro.
Berardo et al, 1997.	Não é estudo de acurácia diagnóstica.
Skrzynski et al, 1996.	Metodologia, resultado do teste não adequadamente comparado com padrão-ouro.
Costa et al, 1996.	Metodologia.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)