

PRINCIPAIS TÉCNICAS DE RASTREAMENTO E DETECÇÃO DO CÂNCER DE MAMA COM ÊNFASE EM CÂNCER DUCTAL E LOBULAR DA MAMA

MAIN BREAST CANCER SCREENING AND DETECTION TECHNIQUES WITH EMPHASIS ON DUCTAL AND LOBULAR BREAST CANCER

Eduarda Nahanne de Barros Nebl¹, Giwellington Silva Albuquerque¹,
João Luiz Quirino da Silva Filho^{1,2}, Mário Ribeiro de Melo Junior^{1,3}

¹Pós-graduação em Citologia Clínica/Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil

²Faculdade de Interação do Sertão, Serra Talhada-PE, Brasil

³Departamento de Patologia / Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

Resumo

O câncer (CA) de mama é a neoplasia que mais mata mulheres de diversos níveis sociais em todo o mundo. Só no Brasil no ano de 2017, quase 58.000 novos casos de CA de mama foram diagnosticados. Esse tipo de câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado de células malignas que invadem as células e tecido na mama. Um dos principais sintomas do câncer de mama é o aparecimento de nódulos palpáveis na região da mama ou nas axilas, porém nem todo nódulo é sinal de câncer. Como diferenciação, quando há esse tipo de crescimento desordenado e confirmação de malignidade nessas células e elas estão presentes em ductos mamários é denominado de câncer ductal da mama. Já quando há esse crescimento de células malignas nos lóbulos mamários denominamos câncer lobular da mama. Para detecção e até mesmo como método de prevenção desse tipo de câncer, existem métodos de rastreamento onde evidenciam-se o autoexame, investigação genética por exames de sangue e saliva seguido de técnicas de imagiologia, onde se houver algum achado digno de investigação, será seguido por exame citopatológico e histopatológico (microscópicos). Para obtenção de células para os exames de microscopia, usamos as técnicas de aspiração denominados de punção aspirativa por agulha fina e punção aspirativa por agulha grossa. As características celulares encontradas poderão dizer qual tipo do câncer e seu grau, assim poderá ser feito o encaminhamento para tratamentos específicos. Através de exames preventivos é possível notar uma diminuição considerável no número de mortes causadas pelo CA de mama no Brasil. Notando-se de grande importância que os métodos de prevenção estejam ao alcance da população. Com conscientização e atenção à saúde, o diagnóstico precoce acontecerá com mais frequência, possibilitando assim, maiores chances de cura.

Palavras-chave: Câncer de mama. Diagnóstico laboratorial. Técnicas de rastreio.

Abstract

Breast cancer is a neoplasm that kills most women. In Brazil alone in the year 2017, almost 58,000 new cases of CA of breast were diagnosed. This type of cancer is specific for the disordered growth of malignant cells that invade the cells and tissue in the breast. One of the main symptoms of breast cancer is the appearance of palpable nodules in the breast or armpit region, but not the entire lump is a sign of cancer. As differentiation, when there is such disordered growth and malignancy, the cells and the present are present in the nipples called ductal cancer of the breast. When there is a growth of malignant cells in the breast lobes we call lobular cancer of the breast. Detection and detection of auto-mutilation, genetic research by blood and saliva tests, selection of imaging techniques, research self-examination, cytopathological and histopathological examination (microscopic). Cell parameters for the microscopy examination, the use of aspiration techniques called fine needle aspiration and thick needle aspiration. Like the series of recordings taken, women may have done the treatment for specific treatment. Through preventive tests, one can notice a considerable reduction in the number of deaths caused by my mother's CA in Brazil. It is of great importance that methods of prevention are within the reach of the population. With conscience and attention to health, early diagnosis with the highest frequency, thus allowing, greater chances of cure.

Keywords: breast cancer, screening techniques, laboratory diagnosis.

Introdução

A glândula mamária é um órgão par que se situa na parede anterior do tórax, na parte superior e está apoiada sobre o músculo peitoral maior; se estende da segunda à sexta costela no plano vertical e do esterno à linha axilar anterior no plano horizontal.

O câncer (CA) de mama é caracterizado pelo crescimento desordenado de células malignas que invadem as células e o tecido mamário (INCA). Esse tipo de câncer é o segundo mais frequente no mundo e de longe o câncer mais frequente entre as mulheres e mais frequentes ainda em mulheres que vivem em regiões menos desenvolvidas. O câncer de mama é ainda a quinta causa de morte por câncer em geral e, embora seja a causa mais frequente de morte em regiões menos desenvolvidas, é agora a segunda causa de morte por câncer em regiões mais desenvolvidas após câncer de pulmão (IARC, 2012).

É um câncer que tem entre os fatores de risco o histórico familiar, onde há um risco maior de desenvolvimento da neoplasia se um parente de primeiro grau teve ou tem a doença, a frequência é maior em pessoas com mais de 35 anos, o estilo de vida também pode ser um fator de risco para desenvolvimento do câncer.

Os principais sintomas característicos para que seja investigado esse tipo de CA é a presença de nódulos palpáveis na região da mama ou nas axilas, alterações na pele que recobre esse nódulo e a pele da mama fica com aspecto enrugado, semelhante a uma casca de laranja, porém, nem todo nódulo é sinônimo de câncer (Pfizer, 2015). Os nódulos mamários podem aparecer em diferentes etapas da vida, a exemplo do fibroadenoma que é considerado um tumor benigno frequente em mulheres jovens com idade que varia de 20 a 50 anos, portanto, todo e qualquer nódulo encontrado na mama deve ser investigado para que sua classificação seja feita pois mesmo que o nódulo seja benigno, um câncer também se inicia com um nódulo (Ministério da Saúde, 2013).

Para tentar evitar o crescimento no número de casos de CA de mama, existem condutas para detecção precoce, como o rastreamento em pacientes assintomáticas de diferentes níveis sociais, pacientes que se enquadram nos fatores de risco de histórico familiar e idade superior a 35 anos e pacientes com resultados de biopsia negativa.

Além disso, existe a estratégia de diagnóstico precoce, que abrange diferentes fatores como nível educacional de cada paciente e o autoexame, que se tornou indispensável no controle desse tipo de câncer (Regattiere, Furquim, 2014). Se após esse autoexame a paciente apresentar alguma queixa, ela deve se direcionar ao médico para que daí seja feito o rastreio, que é a ferramenta principal no auxílio do diagnóstico final. O médico imediatamente deve solicitar exames para que o diagnóstico seja rápido e preciso. Entre os métodos de rastreamento podemos destacar a investigação genética através de exames de sangue e saliva, ultrassonografia, a ressonância magnética e o rastreio mamográfico (Motta, Daleck, 2008) e (Woster, Bignell, et al., 1995). Uma lei federal garante desde 2005 a prática da mamografia gratuitamente em toda rede pública de saúde brasileira. Ainda que a faixa etária entre 50 e 69 anos seja considerada prioritária, todas as mulheres têm direito a esse exame (INCA, 2017).

A cada momento métodos mais eficientes vão surgindo, destinados a aumentar a eficácia no diagnóstico. A técnica mais utilizada nessas detecções e confirmações é o exame citopatológico, trata-se de um rastreio que consiste em analisar as células e classifica-las para detecção de benignidade ou malignidade, esse exame pode ser dividido em três grupos: esfoliativa, aspirativa e abrasiva (Motta, Daleck, 2008). Além dele temos o exame histológico que é utilizado para identificar as características de uma neoplasia a nível de tecido, onde é feito uma biópsia para análise (Motta, Daleck, 2008). Os principais tipos de cânceres de mama encontrados após esses métodos de rastreio são o CA ductal e CA lobular considerado os mais frequentes com 80% e 10% dos casos de CA de mama respectivamente (AC Camargo, 2017). As alterações celulares malignas observadas na microscopia poderão dizer que tipo de CA e qual o seu grau, onde se as alterações forem evidenciadas em células do ducto mamário, será denominado de CA ductal da mama, assim como, se forem encontradas células do lóbulo mamário com alterações malignas, caracterizamos como CA lobular da mama (AC Camargo,

2017) e (Instituto Oncoguia, 2017).

Tendo em vista números assustadores sobre o CA de mama, que teve uma expectativa de 57.960 novos casos só no ano de 2017, vê-se a necessidade de aprimoramento e, se comprovada eficácia, implementação de novos métodos de detecção. Uma das técnicas usadas para auxiliar os demais testes clínicos e de imagem é o Teste de Detecção de Mutação Genética, onde é identificado se a mulher tem uma maior chance de ter um câncer de mama ou ovário. O histórico familiar é usado para identificar se a mulher está propensa a desenvolver o CA e assim ser encaminhada para realização de um aconselhamento genético e possível realização desse exame que é feito através do sangue ou saliva (Almeida, 2017).

A partir do resultado obtido nos métodos de rastreio, é possível a identificação das características e possível encaminhamento para tratamento imediato da paciente. No momento em que o câncer é confirmado, a paciente tem direito ao tratamento pela rede pública de saúde, que não deve demorar mais que 60 dias para início (INCA, 2017).

O objetivo desse estudo foi descrever os principais métodos de rastreio e detecção para identificação do CA de mama com foco em CA ductal e lobular da mama.

Metodologia

Foi feita uma revisão de literatura com busca em bancos de dados atualizados sobre o tema deste artigo. Entre os locais pesquisados podemos citar o *Scientific Eletronic Library Oline* (SciELO), Instituto Nacional do Câncer (INCA), Ministério da Saúde, órgãos e páginas virtuais de saúde associados ao tema. Após uma leitura refinada usando as palavras-chave câncer de mama, técnicas de rastreio, diagnóstico laboratorial os estudos foram selecionados de forma que venham a somar no tema e usados como referências que se enquadram com o objetivo proposto pelo estudo.

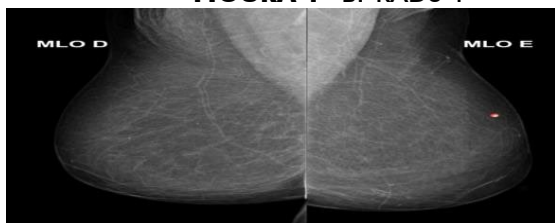
Desenvolvimento

MÉTODOS DE RASTREIO

A partir do autoexame ou através de consultas médicas de rotina, é indicada a realização de métodos de rastreio para investigar se há uma alteração e que tipo de alteração. Como exemplo de um dos principais métodos de rastreio acessível, destaca-se a imagiologia, onde é possível verificar possíveis modificações a partir da normalidade no paciente examinado (Thuler, 2003).

Um parâmetro utilizado universalmente para classificar resultados obtidos em exames de imagem é o *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI- RADS™). Sua principal funcionalidade é o aprimoramento nas descobertas de achados palpáveis e não palpáveis que se classificam em: 1 e 2 (risco de desenvolvimento de neoplasia benigna reduzido); 3 (alto risco de benignidade); 4 (não tem características morfológicas de CA, contudo tende a malignidade); 5 (alta possibilidade de malignidade); De acordo com as figuras 1, 2, 3, 4 e 5 (Junior, Piato, et al., 2007) e (Gonçalves, Demarchi, 2016).

FIGURA 1 - BI-RADS 1



Fonte: CADAVAL AT, ET AL, 2016.

FIGURA 2 - BI-RADS 2



Fonte: V. Mayoral Campos, et al, 2013.

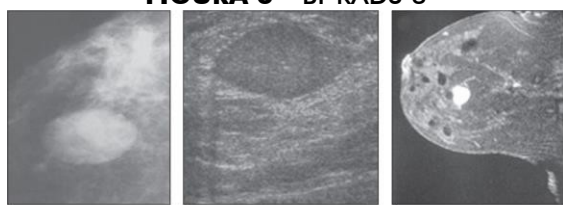
FIGURA 3 - BI-RADS 3

Figura 1. Exemplos de nódulos categoria 3 do BI-RADS. A: Visão mamográfica de nódulo de formato ovalado, de margem circunscrita e isodense. B: Visão ultra-sonográfica de nódulo de formato ovalado, de orientação paralela, de margem circunscrita, hipocóide, sem sombra ou reforço acústico posterior. C: Visão por ressonância magnética de nódulo de formato amondado, de margem circunscrita, com realce homogêneo ao meio de contraste.

Fonte: Piato S, et al, 2007.

FIGURA 4 - BI-RADS 4

Figura 2. Exemplos de nódulos categoria 4 do BI-RADS. A: Visão mamográfica de nódulo de formato irregular, de margem microlobulada, isodense. B: Visão ultra-sonográfica de nódulo de formato ovalado, de orientação não-paralela, de margem microlobulada e hipocóide. C: Visão por ressonância magnética de nódulo de formato lobulado, de margem circunscrita com realce anelar.

Fonte: Piato S, et al, 2007

FIGURA 5 - BI-RADS 5

Figura 3. Exemplos de nódulos categoria 5 do BI-RADS. A: Visão mamográfica de nódulo de formato irregular, de margem espiculada e alta densidade. B: Visão ultra-sonográfica de nódulo de formato irregular, de orientação não-paralela, de margem espiculada, hipocóide, sem reforço ou sombra acústica posterior. C: Visão por ressonância magnética de nódulo de formato ovalado, de margem irregular e realce anelar no meio de contraste.

Fonte: Piato S, et al, 2007

Os principais métodos de imagem de rastreio agem juntamente com o BI- RADS, são eles: a ultrassonografia, a ressonância magnética (RM) e a mamografia (mais utilizada atualmente). Além dos exames de imagem, temos outros dois métodos que agem em conjunto para um diagnóstico preciso, são eles: exame histopatológico e o exame citopatológico. O mais utilizado entre esses dois é o citopatológico que se trata de um rastreio dividido em três grupos: esfoliativo, abrasivo e aspirativo.

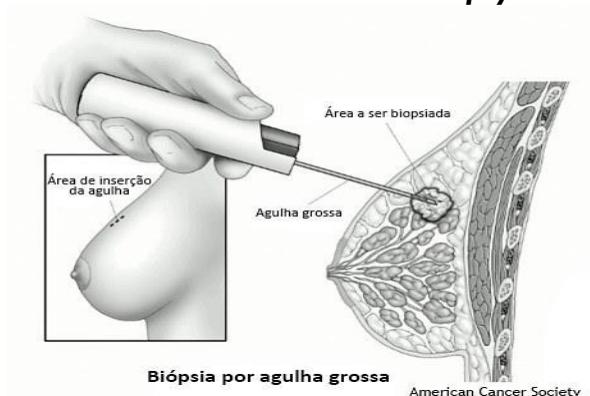
A citologia esfoliativa representa o estudo de células que são removidas ou que descamam naturalmente de determinada superfície. O abrasivo pode ser empregado em peças de necropsia, cirúrgicas ou lesões externas, as células são obtidas por abrasão da lâmina de bisturi, espátula ou similar com o tecido a ser examinado. Dentre elas, a mais utilizada é a aspirativa que é diferenciado em punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou punção aspirativa por agulha grossa (PAG). Quando se diz respeito a PAAF, as células são aspiradas e o material enviado para exame citopatológico, de acordo com a figura 6. Enquanto na PAG é aspirado partes teciduais enviados para exame histopatológico. Porém, a PAAF ainda é considerada como método mais acessível para médicos e pacientes (Freitas, Paulinelli, et al., 2001).

FIGURA 6 - PAAF

Fonte: Silva, 2015.

Já para o exame histopatológico, é necessário a realização da PAG ou Core Biopsy como é mais conhecida, onde há o auxílio do ultrassom para identificar os tumores a serem analisados, conforme figura 7 (ISM, 2011). Ela fornece mais informações sobre a lesão, referente ao reconhecimento do grau histológico da lesão (Usami, Moriya, et al., 2005) e (Chuo, Corder, 2003).

FIGURA 7 - PAG ou Core Biopsy

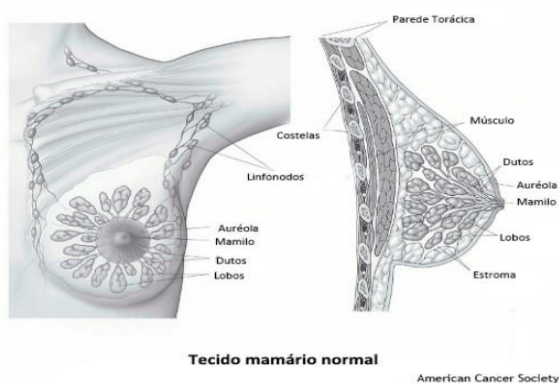


Fonte: Alves, 2015.

CITOLOGIA E HISTOLOGIA NORMAL

A composição mamaria consiste em lóbulos (responsável pela produção de leite), ductos ('tubos' transportadores) e por estroma (tecido conjuntivo e adiposo que revestem os ductos, lóbulos, vaso sanguíneo e os vasos linfáticos). A maioria dos cânceres de mama se inicia nas células que revestem os ductos e os lóbulos, grande minoria se inicia nos demais tecidos, conforme figura 8 (Instituto Oncoguia, 2017).

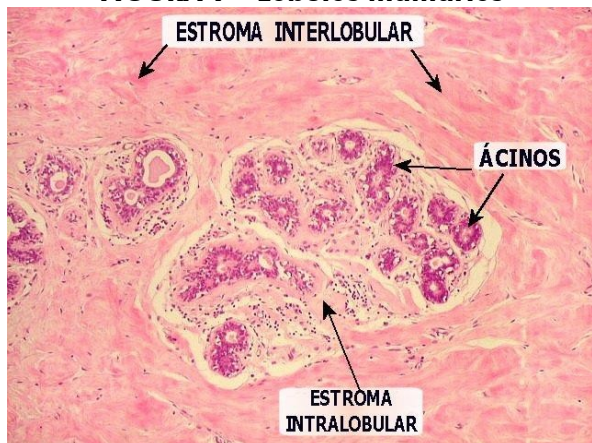
FIGURA 8 - A mama



Fonte: Instituto Oncoguia, 2016.

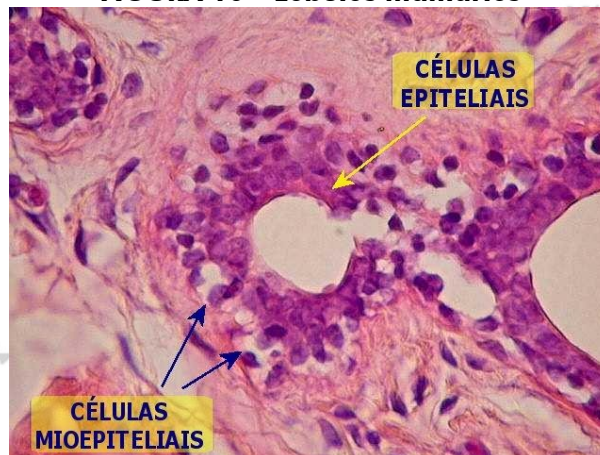
Os lóbulos são constituídos por acinos situados no estroma interlobular que por sua vez, contém uma população de linfócitos e plasmócitos, conforme imagem 9. Cada acino é composto por uma dupla população celular, as células mioepiteliais na camada mais externa e as células epiteliais na camada mais interna, de acordo com a imagem 10 (UNICAMP, 2009).

FIGURA 9 - Lóbulos mamários



Fonte: Unicamp, 2009.

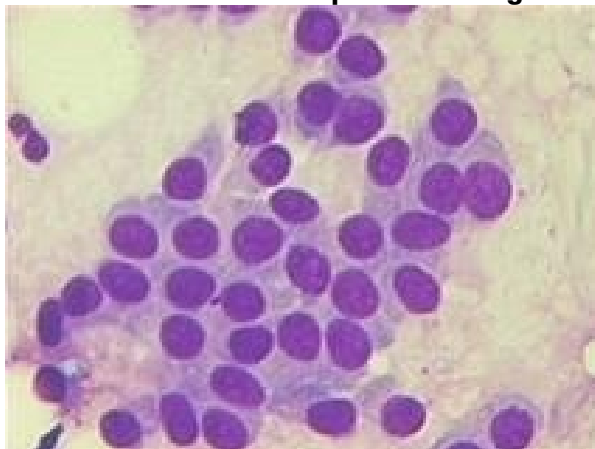
FIGURA 10 - Lóbulos mamários



Fonte: Unicamp, 2009.

Na citologia normal da mama encontramos celularidade de discreta a moderada, grupos celulares coesos dispostos com presença de células mioepiteliais, com seus núcleos nus bipolares, regulares e uniformes e em monocamada. Conforme imagem 11 (Cechella, 2007).

FIGURA 11 - Células epiteliais benignas



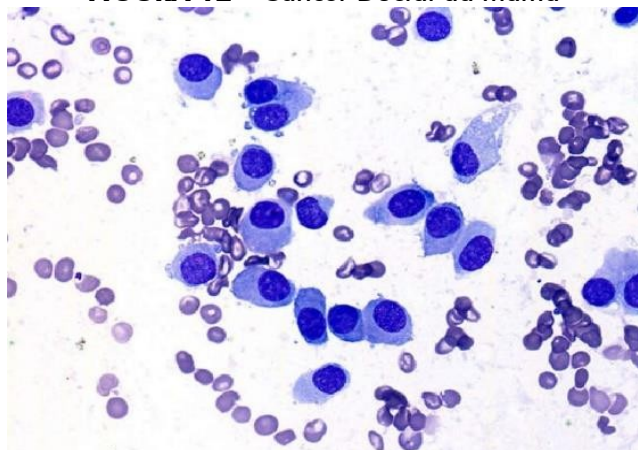
Fonte: Cechella M, 2007.

CÂNCER DUCTAL

Não há elementos citológicos que permitam diferenciar com certeza o carcinoma ductal in situ ou invasor apenas a nível histológico que podemos observar infiltração das células no tecido adjacente. É caracterizado por uma proliferação neoplásica das células epiteliais ductais normalmente unilateralmente, ou seja, em uma das mamas. Esse processo por ser descontínuo, podendo ser encontradas células normais entre os focos de neoplasia, caracterizando-se pela multifocalidade da lesão (Lopes, 2009) e (Barros, 2011).

Em uma citologia de CA ductal encontramos uma rica quantidade de células epiteliais isoladas ou em agrupamentos frouxos com células atípicas isoladas, formando grupos em 3D nos agrupamentos sinciciais, os núcleos são geralmente excêntricos, hiper cromático, irregular, há uma grande variação no tamanho e forma da célula onde frequentemente possui aumento celular, pleomorfismo acentuado, alta relação núcleo/citoplasma, mas com citoplasma mais evidente nas células isoladas, membranas celulares irregular, núcleo com cromatina fina a grosseira e também podem apresentar mitoses típicas a atípicas, o fundo da lâmina tanto pode estar límpido como também pode se apresentar com sangue, polimorfonucleares e restos celulares. Podemos não encontrar células mioepiteliais (que é uma característica importante para diagnosticar CA ductal), porém existem outros tipos de alterações onde também é ausente a presença dessas células, o que torna mais difícil o diagnóstico (Costa, 2017), (Riffo, 2010) e (Barros, 2011).

FIGURA 12 - Câncer Ductal da mama

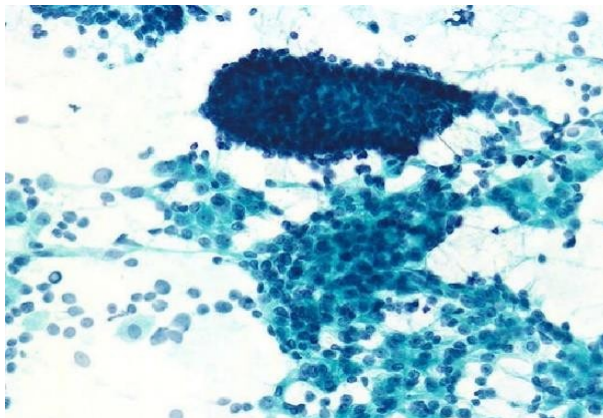


Fonte: Riffo JL, 2010.

FIGURA 13 - Câncer Ductal da mama



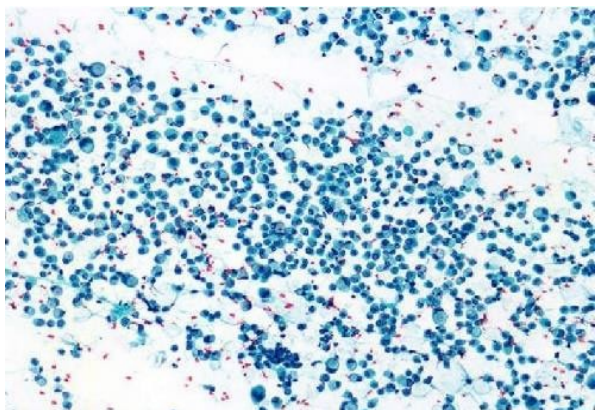
Fonte: Mendrinós. Savvas et al., 2005.

FIGURA 14 - Câncer Ductal da mama

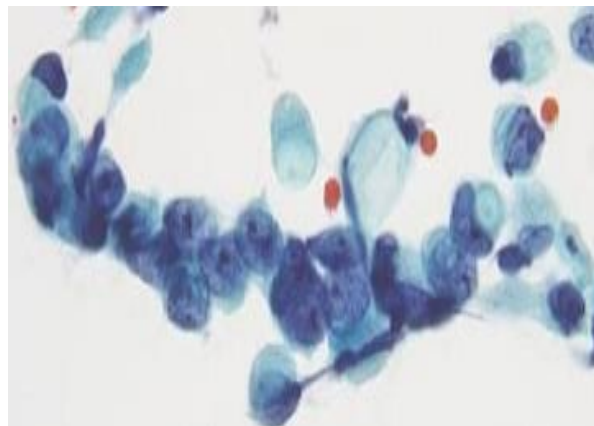
Fonte: Riffo JL, 2010.

O CA lobular é o segundo mais frequente depois do CA ductal (de 3 a 15% dos casos de câncer). A presença do nódulo mamário pode ser encontrada nas duas mamas e usualmente de fácil visualização em exames de imagem (Barros, 2011).

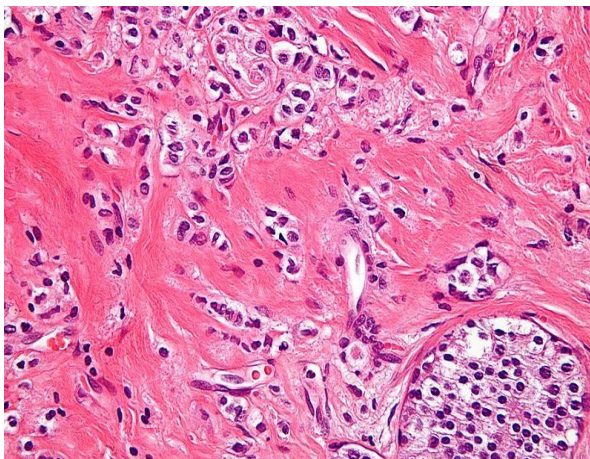
Em uma lâmina de CA lobular encontramos hipocelularidade de células malignas pequenas, isoladas, com baixo pleomorfismo, núcleos pequenos, uniformes, de hipocromáticos a hipercromáticos, presença de nucléolos no centro nuclear na maior parte das vezes, cromatina delicada, citoplasma usualmente pequeno. Um achado importante para CA lobular é a presença de lúmen intracitoplasmático que são vacúolos citoplasmáticos bem delimitados e com uma inclusão eosinofílica no centro (Riffo, 2010) e (Barros, 2011).

FIGURA 14 - Câncer Lobular da mama

Fonte: Riffo JL, 2010.

FIGURA 15 - Carcinoma lobular mamário

Fonte: Fechine, Roberte, 1971.

FIGURA 16 - Carcinoma lobular mamário

Fonte: Wikimedia Commons, 2014.

O histórico familiar da doença é o fator epidemiológico de risco mais bem estabelecido. A presença de um antecedente familiar com CA de mama nos sugere a existência de um componente genético hereditário que indica essa predisposição da doença (Kerr, Ashworth, 2001) e (Rosenthal, Puck, 1999). O primeiro gene a ser analisado em famílias com casos de câncer de mama foi o BRCA1. Ele foi mapeado no braço longo do cromossomo 17 (Hall, Lee, et al., 1990) e (Wooster, Bignell, et al., 1995). Após o mapeamento desse primeiro gene, um segundo foi mapeado no braço curto do cromossomo 13, o BRCA2 (Wooster, Bignell, et al., 1995). A expectativa de risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres que tenham alterações no gene BRCA1 é de 50 a 80% até os 70 anos (Kubista, Rosner, et al., 2002). Já para o BRCA2 a estimativa é aproximada ao do BRCA1, porém com prevalência em pacientes com idade mais avançada (Bishop, 1999).

Como a presença de alteração nesses dois genes também pode indicar risco de câncer como o de ovário e próstata (Welsh, King, 2001), com isso, diagnóstico do câncer de mama não deve ser feito apenas pelos resultados de investigação genética, terão que estar associados aos demais exames de imagem.

Discussão

No Brasil, o diagnóstico tardio da doença tem colaborado negativamente para um crescimento na taxa mortalidade. Enquanto o CA ductal tem uma taxa de sobrevida que varia entre 97,1% por cinco anos na presença do câncer 'leve' e de 4 a 6 meses se o paciente tem metástases hepáticas, o CA lobular tem um prognóstico considerado moderado que varia de 50 a 60% de sobrevida de 10 anos. Ainda há, em raras vezes, quando encontramos os dois tipos de câncer na mesma paciente (carcinoma ductal- lobular misto), de difícil diagnóstico, que tem um prognóstico ruim com sobrevida menor que 50% das pacientes (Barros, 2011) e (Eisenberg, Koifman, 2004).

Para que essa sobrevida aumente é preciso que o diagnóstico seja feito o quanto antes, assim o tratamento mais indicado poderá ser feito de forma mais eficaz. Os tratamentos variam entre cirurgia (Tumorectomia, Quadrantectomia ou Mastectomia), estudo dos linfonodos axilares (se estiverem afetados, será feita remoção dos gânglios linfáticos e dissecação axilar), radioterapia (indicado para evitar recorrência e eliminar células malignas residuais), quimioterapia, terapia hormonal e a terapia alvo considerada 'novidade' em tratamentos de câncer mais avançado, que consiste em investigar se as células cancerosas tem superexpressão do receptor HER2 na membrana celular (o tumor é chamado de HER2 positivo), assim o tratamento consiste em administrar anticorpos anti- HER2 (ex: trastuzumabe entansina) que bloqueia a proliferação dessas células (Eisenberg, Koifman, 2004).

As maiores dificuldades que pacientes encontram é de acesso a exames e tratamentos, até mesmo aqueles que o SUS cobre, por encontrarem filas enormes e sem prioridades em casos mais graves. Porém, mesmo com todas essas dificuldades, está sendo possível ter um avanço quanto conscientização da população quanto a consultas rotineiras, aprimoramento de profissionais em cada fase desde a consulta até o tratamento final.

Conclusão

Por volta de 90% dos tumores da mama ocorrem nos ductos ou lóbulos mamários. Estimativas indicam que a cada 210 mil mulheres diagnosticadas com câncer, 40 mil morrerão no Estados Unidos. Durante os anos de 2000 a 2014 o Hospital do Câncer de Barretos em São Paulo realizou um estudo revelando uma diminuição de 42,85% na taxa de mortalidade em pacientes diagnosticadas com CA de mama. Essa diminuição foi possível graças ao aprimoramento das técnicas de rastreio e prevenção do câncer. Contudo, pessoas com um nível social menor são as mais afetadas pois não tem acesso a saúde com tanta facilidade. No Brasil hoje inúmeras campanhas e informativos são feitos para conscientizar a população sobre os exames de 'rotina', de prevenção.

Essas campanhas, a exemplo do Outubro Rosa, são de extrema importância, pois mulheres são incentivadas a estarem realizando consultas médicas como rotina. Quanto mais pacientes tomarem essa conduta, maior poderá ser essa diminuição na mortalidade. Todas as etapas, a começar pela consulta médica até o tratamento final é extremamente importante que seja feito com excelência e respeito. A identificação das características celulares e teciduais para classificação e diagnóstico preciso do câncer é imprescindível para que o tratamento seja feito de maneira correta e o quanto antes. São medidas que só devem ser melhoradas, nunca devem parar e ficar do jeito que estão. O foco é diminuir ao máximo o número de mulheres que morrem em decorrência do câncer de mama. Com isso, já está sendo possível ser dito que um diagnóstico de câncer de mama não é mais uma sentença de morte.

Referências

Ac Camargo. Tudo sobre o câncer de mama. [acesso em 11 de Fevereiro de 2018]. Disponível em: <<http://www.accamargo.org.br/tudo-sobre-o-cancer/mama/27/>>

Almeida W. Evolução no combate contra o câncer de mama. Hoje em dia blog de opinião. 17 de Julho de 2017.

Barros DPO. Aspectos Citológicos das Principais Alterações da mama. Trabalho de conclusão de curso. Curso de Especialização em Citologia Clínica. Recife, 2011.

Bishop DT. BRCA1 and BRCA2 and breast cancer incidence: a review. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 6:113-9

Carcinoma ductal in situ da mama. p. 221-246. 2009. [acesso em 12 de Fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_36.pdf>

Cechella M. Citopatologia mamária. Apresentação no Congresso Brasileiro de Citopatologia, Brasília. 2007 Set;

Chuo CB, Corder AP. Core biopsy vs fine needle aspiraton cytology in a symptomatic breast clinic. Eur J Surg Oncol. 2003;29(4):374-8.

Costa J. Anatomia mamária. Ofício entregue durante aula sobre mama no Curso de Especialização em Citologia Clínica pela Universidade Federal de Pernambuco; 2017.

Eisenberg ALA, Koifman S. Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares. Tese apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do Título de Doutor em Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2004.

Freitas Junior R, Paulinelli RR, Moreira MAR. Fatores associados ao material insuficiente em punção aspirativa por agulha fina nos nódulos sólidos da mama. Rev Bras Ginecol Obstet. 2001;23(10):635-9.

Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. 1990;250:1684-9

Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. 2001.

Gonçalves ATC, Demarchi CB. InfoMama. Densidade mamária na mamografia, Porto Alegre, 2016.

International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer, Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.

Instituto Oncoguia. A mama. [acesso em 15 de Fevereiro de 2018]. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/a-mama/748/12/>>

Instituto Oncoguia. Tipos de câncer de mama. [acesso em 11 de Fevereiro de 2018]. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tip-os-de-cancer-de-mama/1382/34/>>

Instituto Nacional do Câncer – INCA. Controle do câncer de mama. [acesso em 05 de Maio de 2018]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/detecca_o_precoce>

Instituto de Saúde da Mulher. Core Biopsy (Punção aspirativa por agulha de frangmento). Minas Gerais, 2011.

Junior DR, Piatto S, Oliveira VM, Rinaldi JF, Ferreira CAP, Fleury ECF. Valores preditivos das categorias 3, 4 e 5 do sistema BI-RADS em lesões mamárias nodulares não-palpáveis avaliadas por mamografia, ultra-sonografia e ressonância magnética. Radiol Bras. 2007 Mar-Abr; 40(2).

Kerr P, Ashworth A. New complexities for BRCA1 and BRCA2. Curr Biol. 2001;11:R668-76.

Kubista M, Rosner M, Miloloza A, Hofer K, Prusa AR, Kroiss R, et al. BRCA1 and differentiation. Mutat Res. 2002;512(2- 3):165-72

Mano M, Andrade F. Câncer de mama: novidades e perspectivas. Hospital Sírio Libanês. São Paulo, 2016.

Ministério da Saúde. Especialista orienta sobre diferença entre nódulo benigno e câncer de mama. Brasília, 2013.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. O que é o câncer. [acesso em 10 de Fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.a_sp?id=322>

Motta FR, Daleck CR. Imunorreatividade da prostaglandina E2 relacionada a classificação histológica, estadiamento clínico e prognóstico de neoplasias mamárias em cadelas. 2008 mar; 3-29.

Pfizer. O câncer de mama em números no Brasil e no mundo. [acesso em 10 de Fevereiro de 2018]. Disponível em: <<http://www.pfizer.com.br/noticias/Cancer-de-mama-em-numeros>>

Regattiere NAT, Furquim TAC. Evolução Histórica do Diagnóstico de Enfermidades da Mama. Ministério da Saúde Curso de Atualização em Mamografia. 2014; 2(11) 7-24.

Riffo JL. Estudio histopatologico - citologico - inmunohistoquimico y biológico. [acesso em 14 de Fevereiro de 2018]. Disponível em: <<https://es.slideshare.net/joriffo/cancer-de-mama-documento-maestro>>

Rosenthal TC, Puck SM. Screening for genetic risk of breast cancer. Am Fam Phys. 1999;59(1):99-104

Thuler LC. Consideração sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2003 Jun; 49(4): 227-238.

Universidade Estadual de Campinas. Mama normal. [acesso em 16 de Fevereiro de 2018]. Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/lamgin21.html>>

Usami S, Moriya T, Kasajima A, Suzuki A, Ishida T, Sasano H, et al. Pathological aspects of core needle biopsy for non- palpable breast lesions. *Breast Cancer*. 2005;12(4);272-8.

Welch PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2001;10(7):705- 13.

Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789-92.

Recebido em: 25/11/2020

Aprovado em: 10/12/2020