

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS FLORIANÓPOLIS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Aline Rilza da Silva

O PAPEL DA CITOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

FLORIANÓPOLIS

2019

Aline Rilza da Silva

O PAPEL DA CITOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido à Universidade Federal
de Santa Catarina como requisito
necessário para a conclusão do
curso de graduação em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Sherley

Casimiro Onofre

FLORIANÓPOLIS

2019

Aline Rilza da Silva

O PAPEL DA CITOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Universidade Federal de Santa Catarina como requisito necessário para a conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre
Orientador

Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos
Membro da Banca

Prof.^a Dra. Iara Fabrícia Kretzer
Membro da Banca

Florianópolis, novembro de 2019

RESUMO

O câncer de mama é uma das doenças que mais acomete mulheres em todo o mundo. Atualmente é uma das principais doenças relacionadas a morbidade e mortalidade de mulheres. O objetivo deste estudo foi mostrar a importância e as limitações da citologia no diagnóstico do câncer de mama e como ela pode influenciar a vida das pacientes. Este estudo compreendeu uma revisão do tipo narrativa com pesquisa bibliográfica realizada nos portais dos Periódico/Capes, Scielo, PubMed, assim como publicações em livros. O intervalo da pesquisa compreendeu o período entre os anos 2009 e 2019. Através deste estudo foi possível constatar que apesar de suas limitações, a Punção por Agulha Fina tem sua importância no diagnóstico do câncer de mama, principalmente, quando utilizada em conjunto com outros métodos diagnósticos se torna muito útil na detecção precoce do câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer de mama. citologia. PAAF.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the diseases that most affects women worldwide. It is currently one of the leading diseases related to morbidity and mortality in women. The aim of this study was to show the importance and the limitations of cytology in breast cancer diagnosis and how it can influence patients' lives. This study comprised a narrative review with bibliographic research performed in sites of Periodico/Capes, Scielo, PubMed, as well as book publications. The research interval comprised the period between 2009 and 2019. Through this study it was found that despite its limitations, Fine Needle Aspiration Cytology has its importance in the diagnosis of breast cancer, especially when used in together with other methods. Diagnostics becomes very useful in early breast cancer detection.

Keywords: Breast cancer. cytology. FNAC.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. Anatomia normal da mama.....	16
FIGURA 2. Células de uma mama normal.....	17
FIGURA 3. Demonstração da técnica de Aspiração por Agulha Fina.....	25
FIGURA 4. Alteração fibrocística em forma de favo de mel grupo de células ductais uniformes com núcleos nus bipolares aderente no fundo.....	29
FIGURA 5.A. Fibroadenoma mostrando fragmentos de estroma e um aglomerado de células ductais com núcleos nus próximos.....	30
FIGURA 5.B. Numerosos núcleos.....	30
FIGURA 6. Aglomerados epiteliais em um tumor filóide.....	31
FIGURA 7.A. Hipercelularidade característica do carcinoma ductal invasivo.....	34
FIGURA 7.B. Célula em forma de cometa.....	34
FIGURA 8.A. Um arranjo solto.....	35
FIGURA 8.B. Grandes vacúolos intracitoplasmáticos.....	35
FIGURA 8.C. Células em alvo.....	36
FIGURA 9.A. Células malignas individuais com alta razão nucleocitoplasmática.....	36
FIGURA 9.B. Células arredondadas, com citoplasma claro e núcleo grande.....	37
FIGURA 10.A. Células grandes com nucléolos.....	38
FIGURA 10.B. Linfócitos e células de plasma.....	38
FIGURA 11. Hipocelularidade, células aglomeradas.....	39
FIGURA 12. Isolado altamente atípico, células fusiformes evidentes.....	40
FIGURA 13. Núcleos regulares, redondos e de baixo grau.....	40

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- Fatores que aumentam o risco de câncer de mama.....	18
QUADRO 2- Comparação das técnicas de diagnóstico de câncer de mama.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC- *American Joint Committee on Cancer*

HER-2- Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano Tipo 2

IHQ - Imunohistoquímica

INCA- Instituto Nacional do Câncer

KI-67- Marcador de multiplicação celular

MIB-1- Anticorpo monoclonal que reconhece Ki-67

PAAF- Punção Aspirativa por Agulha Fina

PAG- Punção por Agulha Grossa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. JUSTIFICATIVA	11
3. OBJETIVOS	12
3.1 OBJETIVO GERAL.....	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3. JUSTIFICATIVA	13
4. METODOLOGIA	14
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	14
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	14
5. DESENVOLVIMENTO	15
5.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA.....	15
5.2 ANATOMIA DA MAMA.....	15
5.3 CITOLOGIA DA MAMA.....	16
5.4 FISIOPATOLOGIA DO CARCINOMA DE MAMA.....	17
5.5 DIAGNÓSTICO.....	18
5.5.1 MÉTODOS E DIAGNÓSTICOS.....	19
5.6 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES DAS MAMAS.....	28
5.6.1 ALTERAÇÕES BENÍGNAS DA MAMA.....	28
5.6.2 NEOPLASIAS MALÍGNAS.....	32
6. CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas que mais acometem mulheres no Brasil e no mundo, tanto no mundo desenvolvido quanto no mundo em desenvolvimento. É o câncer com maior mortalidade na população feminina. Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito com a doença avançada, diminuindo as chances de cura da paciente. O desenvolvimento dos estágios clínicos e a sobrevida dependem das características do próprio tumor e da paciente. Diversos fatores estão relacionados para o aparecimento do câncer, como a velocidade de duplicação tumoral, poder de metastização do tumor, assim como fatores genéticos, ambientais e comportamentais (BUIRAGO et al., 2011).

Esta doença caracteriza-se pelo crescimento desordenado das células com potencial invasivo. Existem vários tipos de câncer de mama, sendo que alguns se desenvolvem de maneira mais rápida que outros (MIGOWSKI et al., 2018).

Quando comparado a países desenvolvidos, o Brasil nos últimos anos tem registrado um aumento na taxa de mortalidade por câncer de mama, tendo em vista o diagnóstico tardio e início do tratamento, embora seja uma doença que pode ser curada se diagnosticada precocemente (SOARES et al., 2012). A incidência de câncer de mama está aumentando nos países em desenvolvimento em razão do aumento da expectativa de vida, estilo de vida e aumento da urbanização.

As razões do diagnóstico tardio são inúmeras, contudo, a demora no diagnóstico pode gerar maiores complicações, dificultando o controle da doença e diminuindo as chances de cura (BUIRAGO et al., 2011).

De acordo com dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema único de Saúde (SIA-SUS), no ano de 2014, somente 46 serviços em todo o Brasil informaram ter feito todos os procedimentos fundamentais para o diagnóstico de mulheres com algum tipo de alteração suspeita (MIGOWSKI et al., 2018).

Além dos exames comumente utilizados, a citologia tem uma grande importância no diagnóstico do câncer de mama, podendo ser aplicada por clínicos e cirurgiões, e auxiliar na escolha da melhor conduta para o tratamento da paciente, sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos invasivos. Empregando marcadores

moleculares em material retirado por aspiração com agulha fina, pode-se identificar vários tumores, tais como: colorretal, pulmonar, ou câncer de mama (GRAY, 2010).

Com esta pesquisa, percebe-se a necessidade de mostrar a técnica Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), que se caracteriza por ser um método de fácil execução na prática, tanto para o profissional que vai realizar o exame, quanto para o paciente, podendo ser realizada em ambulatório. Quando aplicada por profissionais experientes, gera ganho de tempo e de recursos que possibilitam sua utilização em programas de detecção precoce do câncer de mama (FRANKEL et al., 2011). Da mesma maneira que mostramos como a técnica se torna útil no diagnóstico, mostramos suas limitações e em quais casos pode ser útil.

Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica de modalidade narrativa, utilizando livros e artigos nacionais e internacionais publicados nas bases de dados: Periódico/Capes, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e PubMed.

2. JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é uma doença que se for diagnosticada precocemente, pode evitar maiores complicações, facilitando o controle da doença e aumentando as chances de cura (BUITRAGO et al., 2011).

Para auxiliar no diagnóstico, técnicas citológicas podem ser aplicadas por clínicos e cirurgiões, sendo que o diagnóstico citológico pode ajudar na decisão da melhor conduta da paciente, sem necessitar realizar procedimentos cirúrgicos mais invasivos (GRAY, 2010).

Sendo assim, esta pesquisa se torna importante, para ampliar os conhecimentos e conscientizar os profissionais da saúde a reconhecerem que além dos exames de imagem já utilizados, a citologia pode contribuir para o diagnóstico do câncer de mama, podendo gerar ganho de tempo e de recursos que possibilitam sua utilização em programas de detecção precoce deste tipo de câncer (FRANKEL et al., 2011).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Mostrar a importância e as limitações da citologia no diagnóstico do câncer de mama e como ela pode influenciar a vida das pacientes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer uma revisão bibliográfica narrativa descritiva dos aspectos clínicos e metodologias utilizadas no diagnóstico do câncer de mama.
- Descrever a técnica citológica Punção por Agulha Fina (PAAF) e como ela pode auxiliar no diagnóstico do câncer de mama.

4. METODOLOGIA

Para esta pesquisa de revisão narrativa da literatura, foram utilizados artigos selecionados de periódicos e revistas nacionais e internacionais. A busca bibliográfica foi realizada através de livros e em bases de dados a citar: Periódico/Capes, *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e PubMed.

Foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês: câncer de mama, neoplasias da mama, PAAF, *breast cancer*, *FNA*, diagnóstico, *diagnosis*. Foram buscados artigos e publicações eletrônicas onde se encontram um dos descritores citados e que foram publicados nos últimos dez anos, correspondendo aos anos de 2009 a 2019.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para a seleção dos artigos e inclusão nesta revisão bibliográfica, foram adotados e aceitos os seguintes critérios:

- A. Publicados na língua portuguesa e inglesa;
- B. Texto acessível e completo na base de dados;
- C. Livros.
- D. Estudos relacionados a casos de câncer de mama.
- E. Direcionado à humanos sem restrição de sexo e idade.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Na presente revisão bibliográfica, foram excluídos artigos publicados antes do ano de 2009 (não sendo incluídos os livros), publicações em outros idiomas que não português e inglês; artigos nos quais a doença não seja o câncer de mama e estudos em animais.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

Este tipo de câncer é a principal causa de morte em mulheres por câncer no Brasil. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa em (2018-2019) é de 59.700 novos casos de câncer de mama representando 29,5% dos cânceres em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (INCA, 2017). Pode manifestar-se em homens, não sendo tão comum, correspondendo somente a 1% dos casos. Em 2018, a estimativa foi de 16.927 mortes, o que corresponde a 16.724 mulheres e 203 homens (INCA, 2017).

Em países menos desenvolvidos, o câncer de mama é diagnosticado quando a doença já está avançada, contribuindo para a morbidade relacionada ao tratamento, diminuindo a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Para mudar essa realidade, a programação da Política Nacional de Saúde do Brasil tem tratado o monitoramento do câncer de mama como prioridade. Desta forma, o Ministério da Saúde, através da publicação “Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil”, que preconiza a identificação do câncer nos estágios iniciais por meio de técnicas de detecção precoce (INCA 2015).

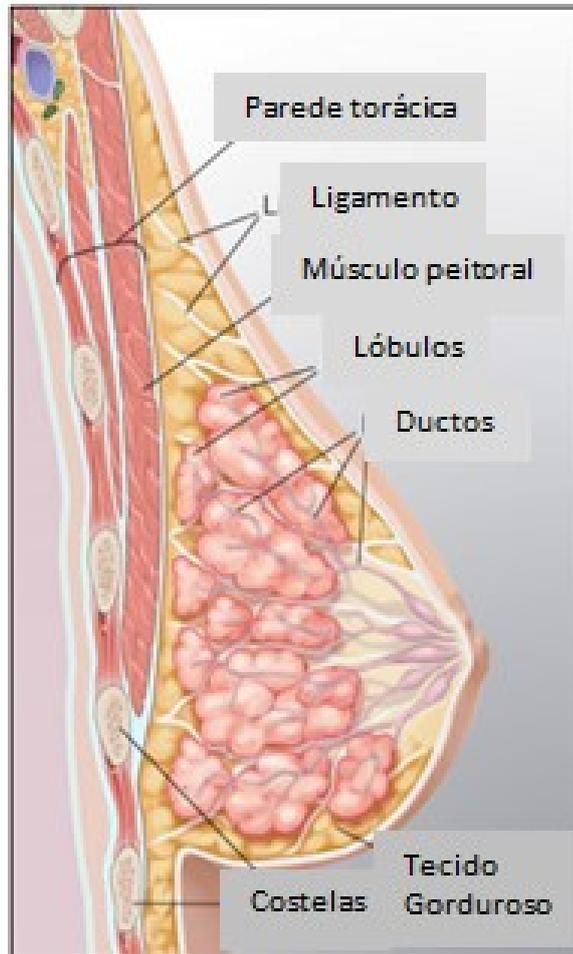
5.2 ANATOMIA DA MAMA

Cada mama é composta pelo conjunto de 15 a 25 glândulas exócrinas situadas na parede anterior do tórax, acima dos músculos peitoral maior, que tem como função secretar leite para nutrir os recém-nascidos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995), (GRAAFF; MARSHALL, 2003).

Externamente a mama possui em sua superfície central a aréola e uma papila. Através da papila mamária se revelam 15 a 20 orifícios ductais. Cada glândula mamária é composta de 15 a 20 lobos independentes, que são separados por tecido fibroso, de maneira que cada um possui sua via de drenagem, que se dirige para a papila por meio do sistema ductal. Cada lobo é subdividido em lóbulos que contém alvéolos mamários glandulares. Por sua vez, os alvéolos secretam leite no interior dos ductos mamários para formar os ductos lactíferos. Os ligamentos suspensores,

recobrem o músculo peitoral maior e dão sustentação às mamas (GRAAFF; MARSHALL, 2003) (Figura 1. Anatomia normal da mama).

Figura 1: Anatomia normal da mama.

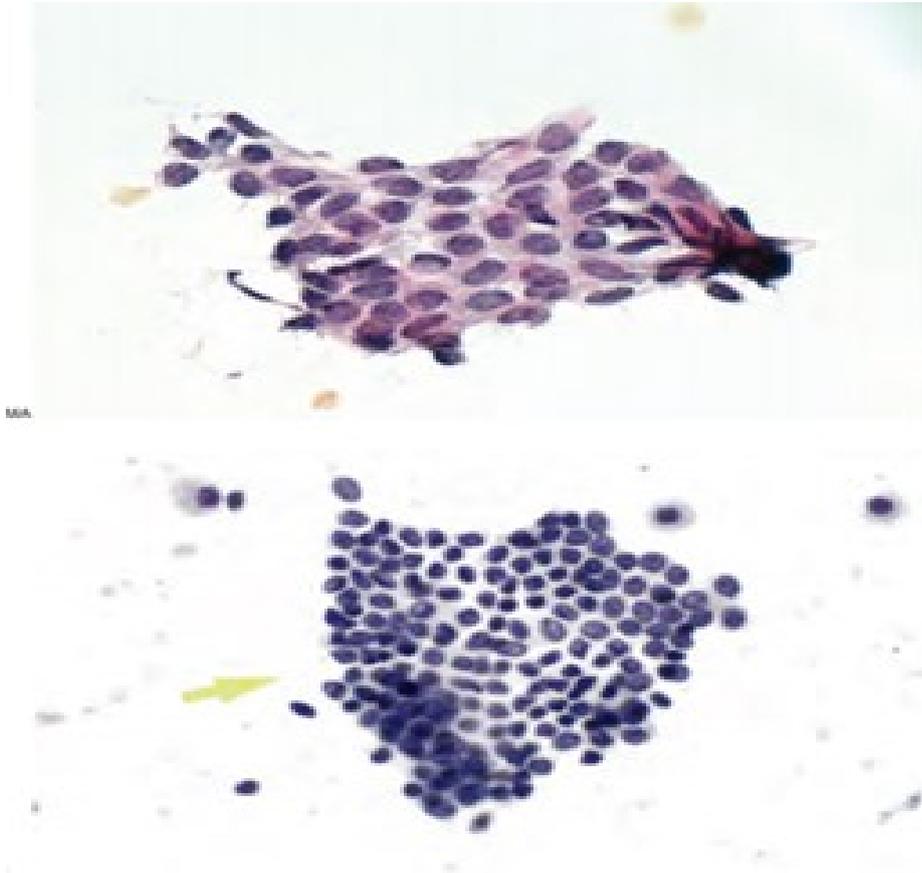


Fonte: Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

5.3 CITOLOGIA NORMAL DA MAMA

A citologia é realizada através de aspirados de lesões benignas e outras fontes de células, como secreções do mamilo e lavagem ductal, mas as mamas normais quase nunca são aspiradas. As células podem se apresentar isoladamente, normalmente com forma cubóide, e algumas vezes em colunas de diversos tamanhos (KOSS; MELAMED, 2006) (Figura 2. Células de uma mama normal).

Figura 2: Células de uma mama normal.



Fonte: KOSS; MELAMED, 2006.

5.4 FISIOPATOLOGIA DO CARCINOMA DE MAMA

Diversos fatores parecem estar envolvidos no aparecimento do câncer de mama (Quadro 1). A idade é um dos fatores envolvidos de maior importância para o risco da doença, sendo que, em torno de quatro em cada cinco casos ocorrem após os 50 anos (INCA, 2019).

Quadro 1 Outros fatores que aumentam o risco de câncer de mama.

Fatores ambientais e comportamentais	Fatores da história reprodutiva e hormonal	Fatores genéticos e hereditários
Obesidade e sobrepeso pós menopausa	Primeira menstruação antes dos 12 anos	História familiar de câncer de ovário
Sedentarismo e inatividade física	Não ter tido filhos	Casos de câncer de mama na família, principalmente antes dos 50 anos
Exposição frequente a radiações ionizantes	Primeira gravidez após os 30 anos	História familiar de câncer de mama em homens
	Parar de menstruar (menopausa) após os 55 anos	Alteração genética, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2
	Uso de contraceptivos hormonais (estrogênio e progesterona)	
	Ter feito reposição hormonal pós menopausa, principalmente por mais de cinco anos	

Fonte: ADAPTAÇÃO INCA 2019.

5.5 DIAGNÓSTICO

Alguma alteração suspeita na mama como um nódulo, deve ser analisada para a confirmação ou não de câncer de mama. Na investigação, a mama pode ser submetida ao autoexame ou palpação por um profissional de saúde, além de outros exames de imagens. Entretanto, a confirmação do diagnóstico é feita somente através de biópsia, por punções ou por meio de pequenas cirurgias (KOSS; MELAMED, 2006), (AT, 2009).

Quando diagnosticado precocemente o câncer, é possível realizar tratamentos mais simples e menos invasivos. Deste modo, é necessário que os profissionais da saúde e a população saibam identificar os sinais dos cânceres de

mama mais comuns, apresentando um melhor prognóstico, quando observados no início (GRAY 2010).

5.5.1 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Autoexame das Mamas

A mulher é orientada a fazer a auto palpação das mamas sempre que possível, no banho ou nas trocas de roupas. Não é necessária uma técnica especial, mas auxilia na descoberta ocasional de pequenas mudanças nas mamas. É fundamental que a mulher seja incentivada a buscar esclarecimento médico sempre quando for notado alguma alteração em suas mamas. É necessário que o sistema de saúde acolha, informe e realize os exames diagnósticos indicados para essa procura, com preferência às mulheres com modificações suspeitas na mama (INCA 2018).

Mamografia

A mamografia é o principal método para análise do câncer de mama. Possui sensibilidade em torno de 60% a 90%. É empregada no rastreamento, devido a sua alta sensibilidade, pouca exposição à radiação e baixo custo. A utilização de programas de identificação logo no início da doença através de mamografias periódicas diminui a mortalidade por câncer de mama em cerca de 25% a 32% (MARQUES et al., 2011).

De acordo com as melhores evidências disponíveis, essa técnica apresenta um equilíbrio entre os riscos e os benefícios do rastreamento (INCA 2015). Segundo recomendação do Ministério da Saúde, o rastreamento mamográfico deve ser realizado a cada dois anos em mulheres na faixa etária alvo de 50 a 69 anos (MIGOWSKI et al., 2018; INCA, 2015).

Ultrassonografia

Apresenta vantagens importantes frente a outros métodos, como por exemplo, não ser um método invasivo, sem uso de radiação e muito bem aceito pelas pacientes, complementando o exame físico e a mamografia especialmente em pacientes que apresentam mamas densas, onde as lesões poderiam passar despercebidas pela mamografia (NASCIMENTO et al., 2015).

Marcadores Tumorais

São biomarcadores situados no tumor, muito utilizados na rotina clínica. Na atualidade são utilizados os receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e HER2. A análise destes marcadores é recomendada em todos os casos de câncer de mama, de acordo com os comitês de consenso oncológicos internacionais (GOBBI, 2012).

Imunohistoquímica (IHQ)

A introdução da imunohistoquímica é um dos avanços mais relevantes na patologia cirúrgica nas últimas décadas, por se tratar de um método sensível e específico para caracterizar vários tipos de células, segundo sua origem e função (BIBBO, 2015).

Tem sido utilizada em casos que incluem: análise de fatores prognósticos do câncer de mama, procura por células epiteliais metastáticas em linfonodo sentinela, diagnóstico de reconhecimento de danos mamários e indicação de possíveis tumores metastáticos (SALLES et al., 2009).

Técnica Imunohistoquímica (IHQ) para Receptores de Estrógeno e Progesterona

A expressão do receptor de estrogênio (RE) é um importante biomarcador do câncer de mama, pois ele fornece o índice de sensibilidade ao tratamento endócrino (BUIRAGO 2011).

O estrógeno e a progesterona são hormônios femininos que se ligam nos receptores hormonais, regulando suas funções sexuais e gestacionais. Frente ao diagnóstico do câncer, o tecido tumoral é retirado e examinado durante biópsia, para que sejam observados se as células cancerígenas do tecido contêm receptores para um desses hormônios, por meio da técnica de IHQ (BUIRAGO, 2011).

Receptor Do Fator De Crescimento Epidérmico Humano Tipo 2 (HER-2)

Pacientes com diagnóstico primário de carcinoma de mama com superexpressão da oncoproteína HER2, possuem um mau prognóstico quando comparados aos pacientes que não possuem essa amplificação gênica. Desta maneira, é utilizado o status de HER2 em conjunto a outros fatores prognósticos na determinação da terapia sistêmica (CIRQUEIRA et al., 2011).

Ki-67 e MIB-1

O Ki-67 é uma proteína nuclear que serve como marcador da multiplicação celular, e sua quantidade aumentada nos carcinomas de mama está relacionado com uma menor sobrevida (SERRA et al., 2014).

É um importante marcador de multiplicação descoberto recentemente por poder ser utilizado na administração de agentes terapêuticos antes do tratamento principal (BUIRAGO, 2011).

Já o MIB-1 é um anticorpo monoclonal capaz de reconhecer o Ki-67. Diversos estudos apontam que o MIB-1 apresenta maior valor preditivo do que anti-Ki-67 (BUIRAGO, 2011).

Proteína P53

Vários distúrbios genéticos que constantemente estão relacionados com as neoplasias humanas estão envolvidos com alterações no gene da proteína p53. Este gene é frequentemente estudado, pois é conhecido como marcador de prognóstico,

demonstrando oscilações nas taxas de mutação que podem atingir 25% (DELMONICO et al., 2013).

Biópsias: Técnica Histológica

Quando há suspeita de nódulos mamários sólidos palpáveis ou lesões não-palpáveis na análise inicial, uma biópsia é necessária. Se for confirmado o diagnóstico de câncer, deve ser incluído um estudo de imunohistoquímica, para se realizar a determinação da proteína p53, de receptores de estrogênio e progesterona (SOUZA et al,2010).

Desde os anos 80 a Punção por agulha grossa (PAG) vem sendo cada vez mais utilizada. Uma vantagem desta técnica, é que ela fornece conhecimento pré-operatório de um diagnóstico histológico e de fatores prognósticos (KOOISTRA et al., 2010)

Outras vantagens, é a possibilidade de obter informações sobre a lesão mamária, realizar o diagnóstico de lesões benignas, identificar o caráter invasor e o grau histológico da lesão, assim como o estudo imunohistoquímica para identificação do status dos receptores hormonais e do HER-2. Embora seja um método que apresenta maior custo. (BENNETT; SABOO, 2019), (FRANKEL, 2011), (WILLEMS; VAN DEURZEN, 2012).

Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF): Técnica Citológica

Em 1930 esta técnica foi proposta por Martin e Ellis, sendo utilizada como teste diagnóstico em 65 casos de tumores em diferentes órgãos, do qual seis casos eram de mama.

Na década de 1980, a PAAF passou a fazer parte do teste triplo na avaliação das mamas, complementando o exame clínico e a mamografia, apresentando acurácia diagnóstica de até 95% de lesões benígnas e malignas (BENNETT; SABOO, 2019)

Trata-se de um procedimento minimamente invasivo usado para obter material de diagnóstico de lesões superficiais e palpáveis, pelo qual uma agulha é inserida

em uma massa em órgãos como tireóide, mama, linfonodos, glândulas salivares, entre outros (NAYAR, 2014). As células e o material da massa são aspirados e o diagnóstico citológico é realizado a partir da citomorfologia descoberta (BIBBO, 2015).

É uma das pesquisas patológicas mais utilizadas na triagem e diagnóstico do câncer de mama. O aspecto microscópico dos aspirados é analisado visualmente utilizando diversos critérios citológicos (SAIKIA et al., 2019).

Segundo o estudo de Frankel e colaboradores (2011) da comparação entre PAAF e PAG, procedimentos percutâneos como a PAAF podem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico de lesões mamárias, podendo ser mais vantajoso quanto o custo, poupar tempo e apresentar morbidade mais baixa quando comparada a intervenção cirúrgica. Como resultado do estudo, a PAG se mostrou mais específica e sensível que a PAAF, mas os autores relatam que a PAAF, ainda assim mantém sua importância no diagnóstico, principalmente quando utilizada em conjunto a outros métodos (FRANKEL et al., 2011).

Para Bibbo (2015), ao ser comparada com a biópsia com agulha grossa, a PAAF se mostra uma técnica mais vantajosa em aspectos, como: análise rápida e possibilidade de obter células tumorais menos contaminadas por células estromais. O material é colhido para análise da condição da lesão para saber tratar-se de uma lesão benigna ou maligna (BIBBO, 2015).

Segundo Koss e Melamed (2006), a PAAF pode poupar traumas, tempo e dinheiro, principalmente quando a suspeita é baixa, em função do tipo de anormalidade ou da idade da paciente. Diante desses fatores, as chances de que a lesão seja benigna é alta, não sendo necessária uma biópsia, principalmente diante de uma equipe bem treinada, a PAAF pode ser uma opção de diagnóstico considerável (KOOS; MELAMED, 2006).

Conforme Cibas (2014), se trata de uma técnica altamente precisa para lesões palpáveis, apesar de sua precisão estar reduzida a lesões menores do que 1,0 centímetro. Uma justificativa é que o comprometimento linfonodal axilar em lesões mamárias invasivas com tamanhos inferiores a 1,0 cm não são bem definidos (CIBAS, 2014).

De acordo com Tse & Tan (2010) e Gerhard (2014), os resultados de PAAF devem ser analisados associado ao exame clínico e de imagem, o chamado teste triplo, que demonstra alta acurácia diagnóstica, apresentando taxas de sensibilidade de 90% e especificidade de 100% (TSE; TAN, 2010), (GERHARD, 2014).

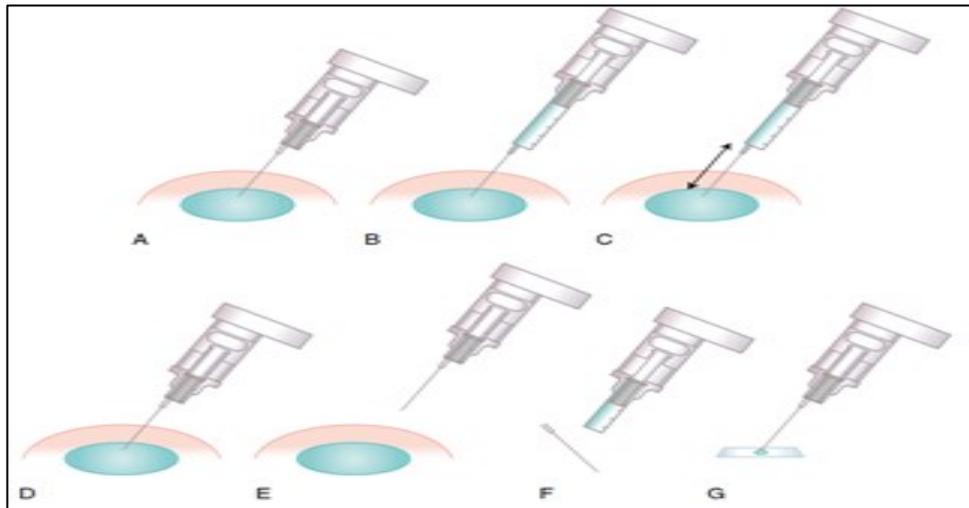
No estudo de Willems e van Deurzen (2012) da avaliação da PAAF e a PAG no diagnóstico de lesões mamárias e a comparação do desempenho diagnóstico, possibilidades de testes preditivos e prognósticos adicionais e relação custo-benefício, a PAG alcançou melhor sensibilidade e especificidade. Principalmente em lesões que não eram definitivamente benignas ou malignas, lesões não palpáveis e ou calcificadas. Embora a PAAF seja mais fácil de executar, os autores concluem que a PAG deve ser preferida como um método diagnóstico (WILLEMS; van DEURZEN, 2012).

Com a utilização da PAAF, pode-se realizar o diagnóstico de câncer de mama no mesmo dia, integrando os exames de imagens, investigação clínica e confirmação citológica (WAUTERS; KOOISTRA; A STROBBE, 2009).

Realização da Técnica de PAAF

A realização da técnica de PAAF de uma massa palpável mamária é a mesma utilizada em outros órgãos superficiais. O exame se dá pela inserção de uma agulha de injeção de calibre 23 ou 25 gauge com uma seringa através da pele, no tumor. O posicionamento da agulha é comumente guiado por ultrassom. Com movimentos de vaivém da agulha, em várias direções dentro do tumor, puxando o êmbolo da seringa, para que seja possível a aspiração do material celular contido dentro do tumor (Figura 3. Demonstração da técnica de aspiração por agulha fina). A agulha é retirada da massa e imediatamente após o material ter sido coletado, é aplicado em uma lâmina de vidro, onde será analisado por microscopia ótica. O procedimento poderá ser repetido diversas vezes, até que se obtenha quantidade suficiente de material para análise (CIBAS, 2009).

Figura 3. Demonstração da técnica de Aspiração por agulha fina.



Fonte: CIBAS, 2009.

Se o esfregaço for considerado negativo para o tumor, e permanecer dúvidas se a amostra foi representativa da lesão, o teste triplo se torna útil. O teste triplo baseia-se na comparação entre o clínico e os achados mamográficos com os resultados da PAAF. Quando os três forem negativos para o tumor, a segurança dos achados citológicos se aproxima de 100%. Entretanto, alguns diagnósticos podem se perder, mesmo com várias passagens da agulha de aspiração pela lesão (KOSS; MELAMED, 2006).

No caso de discordância entre os métodos do teste triplo, é fundamental a continuidade da investigação diagnóstica definitiva da lesão, através de PAG (Punção por Agulha Grossa), biópsia a vácuo ou cirúrgica, para garantir o diagnóstico mais rápido e início da terapêutica (TSE; TAN, 2010).

Limitações da Técnica de PAAF

A limitação mais importante da técnica de PAAF são as elevadas taxas de material insuficiente. Dependendo do tipo de lesão, quando for muito fibrótica, a obtenção do material apropriado pode ser dificultosa (BIBBO, 2015). Apesar de bastante sensível, não é capaz de diferenciar entre um carcinoma ductal in situ de um carcinoma ductal invasivo ou se há presença de invasão linfática ou vascular

(CIBAS, 2009). Durante o procedimento é comum a paciente sentir dor, e após pode haver sangramento e hematomas no local da punção um pneumotórax é uma complicação rara que pode ocorrer na aspiração de uma lesão, quando a agulha é direcionada em direção à parede torácica (CIBAS, 2014).

Segundo Gerhard (2014), o sucesso da PAAF está relacionada com a preparação adequada dos esfregaços citológicos. Para isso, depende da experiência e habilidades dos profissionais que executam o procedimento, assim como um bom treinamento em citologia (BIBBO, 2015), (FIELD; RAYMOND; SCHMITT, 2019).

Os diagnósticos inconclusivos de PAAF, ou seja, diagnósticos que não sejam benignos em lesões benignas e que não sejam malignos em lesões malignas, atrasam a investigação diagnóstica e necessitam de outros métodos adicionais, como biópsias para fornecer um diagnóstico conclusivo (WAUTERS; KOOISTRA; A STROBBE, 2009).

O estudo de Kooistra e colaboradores (2010) relata haver poucos estudos que comparem a PAAF e PAG, quanto a precisão do diagnóstico, isto é, a investigação dos mesmos pacientes com as duas técnicas. Neste estudo, os autores afirmam que a PAG produz diagnósticos mais decisivos do que a PAAF em lesões benignas e malignas, pois permite uma estimativa confiável da invasão, tipo histológico, grau e expressão do receptor, tornando a PAG imprescindível no planejamento do tratamento de todas as lesões mamárias (KOOISTRA et al., 2010). O quadro 2 demonstra uma comparação da biópsia por agulha grossa e citologia de aspiração por agulha fina.

Quadro 2: Comparação das técnicas de diagnóstico de câncer de mama.

Biópsia por agulha grossa	Citologia de Aspiração por Agulha Fina
Inadequado para locais difíceis ou superficiais	Adequado para locais difíceis ou superficiais
Uma complicação mais demorada e mais grave requer especial atenção	Fácil e rápido de executar, menor risco de complicações
Interpretação menos dependente da habilidade do patologista	Interpretação mais dependente da habilidade do patologista
Impacto no tratamento cirúrgico das lesões mamárias.	
A decisão nem sempre pode ser feita no mesmo dia	Tomada de decisão no mesmo dia e aconselhamento ao paciente
Identificação precisa de lesões de alto risco	
É capaz de identificar	Não é capaz de identificar
Carcinoma	
Diferencia invasão in situ e carcinoma invasivo	A invasão não pode ser confirmada
Avaliação de grau mais fácil, materiais presentes para testes auxiliares	Avaliação mais difícil, os materiais podem não ser suficientes para testes auxiliares
Lesões mamárias não palpáveis	
Menores taxas inadequadas e suspeitas	Taxas inadequadas e suspeitas mais altas
A área amostrada pode ser menor	Pode analisar uma área maior
Pode concluir remover pequenas lesões na biópsia, margens não podem ser avaliadas	Permite avaliação da margem de lesões menores na excisão final
Lesões papilares	
Pode estabelecer um diagnóstico firme de lesões papilares, mas com significativa taxas de falso positivo / negativo	Difícil de diagnosticar com precisão a lesão papilar
Lesões fibroepiteliais	
Pode não ser capaz de diferenciar entre fibroadenoma e tumor filóide	Pode não ser capaz de diferenciar entre fibroadenoma e tumor filóide

5.6 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES DA MAMA

As alterações na mama podem ser percebidas no início pela paciente através de sinais e sintomas como:

- Nódulos fixos e normalmente indolores: são as principais manifestações da doença, estando presente em cerca de 90% dos casos quando o câncer é percebido pela própria mulher;
- Pele da mama avermelhada, retraída ou parecida com casca de laranja;
- Alterações no mamilo;
- Aparecimento de pequenos nódulos nas axilas ou no pescoço;
- Saída de líquido anormal pelos mamilos (INCA, 2014).

5.6.1 Alterações Benignas da Mama

As mamas e as glândulas mamárias estão sujeitas a infecções, cistos e tumores. Infecções que envolvem as glândulas mamárias ocorrem comumente após ressecamentos e rachaduras na papila mamária durante a lactação (GRAAFF; MARSHALL, 2003).

Os cistos não malignos são as doenças mais frequentemente encontradas nas mamas. Normalmente essas tumefações não levam a risco de vida da paciente (GRAAFF; MARSHALL, 2003); (KOSS; MELAMED, 2006).

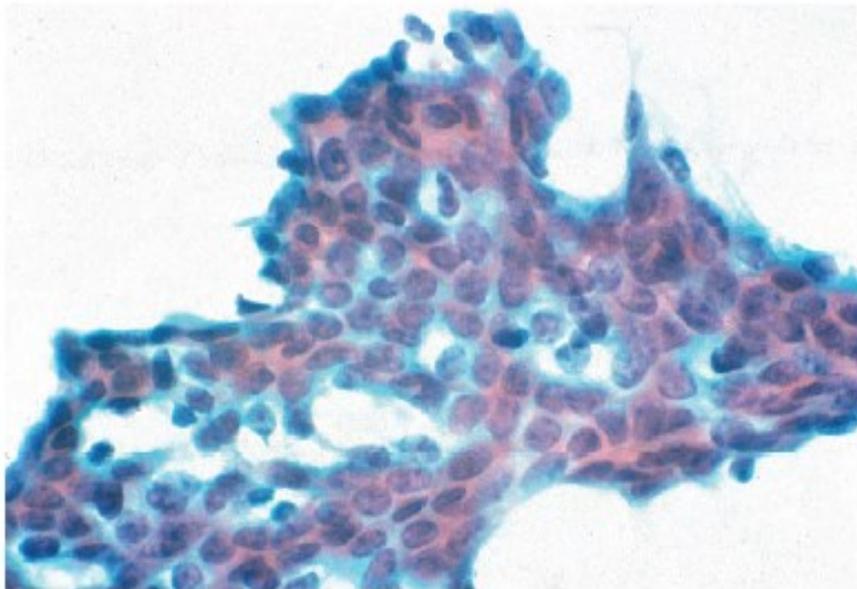
Displasia

A displasia (doença fibrocística) é uma extensa afecção que envolve várias doenças não malignas da mama. Podem apresentar vários tamanhos e serem acompanhadas de dor antes ou durante a menstruação (GRAAFF; MARSHALL, 2003). É a lesão produtora de massa mais comum em mulheres com mais de 30 anos. Geralmente são lesões multifociais, podem ser bilaterais e mudam com o ciclo menstrual e são sensíveis ou mais dolorosas do que as lesões malignas (BIBBO, 2015).

Na citomorfologia é observada a presença de celularidade moderada a alta, pequenos grupamentos de células ductais coesas em favo de mel, células de metaplasia apócrina, células espumosas, estromais e adipócitos, núcleos bipolares

(células mioepiteliais) = benignidade (BIBBO, 2015) (Figura 4. Alteração fibrocística em forma de favo de mel grupo de células ductais uniformes com núcleos nus bipolares aderentes ao fundo).

Figura 4: Alteração fibrocística em forma de favo de mel grupo de células ductais uniformes com núcleos nus bipolares aderentes ao fundo.



Fonte: BIBBO, 2015.

Fibroadenoma

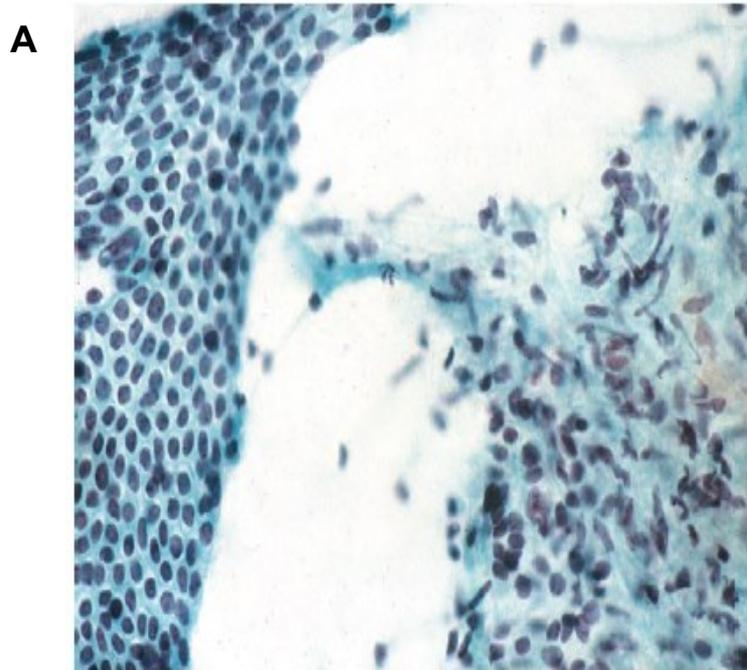
O fibroadenoma é a segunda neoplasia mais frequente da glândula mamária, precedida pelo carcinoma. São tumores benignos da mama que ocorrem frequentemente em mulheres, podendo aparecer em todas as faixas etárias, mas são especialmente comuns em mulheres com até 35 anos (GRAAFF; MARSHALL, 2003), (BIBBO, 2015). São caracterizados pela proliferação do estroma do tecido conjuntivo e epitélio ductal. A palpação revela uma predominância de massa móvel e discreta, geralmente medindo geralmente <4 cm de diâmetro (BIBBO, 2015).

O diagnóstico é dificultado pois existe potencial para um diagnóstico falso-positivo de malignidade em aspirados de alguns casos de fibroadenoma devido hiperplasticidade (BIBBO, 2015).

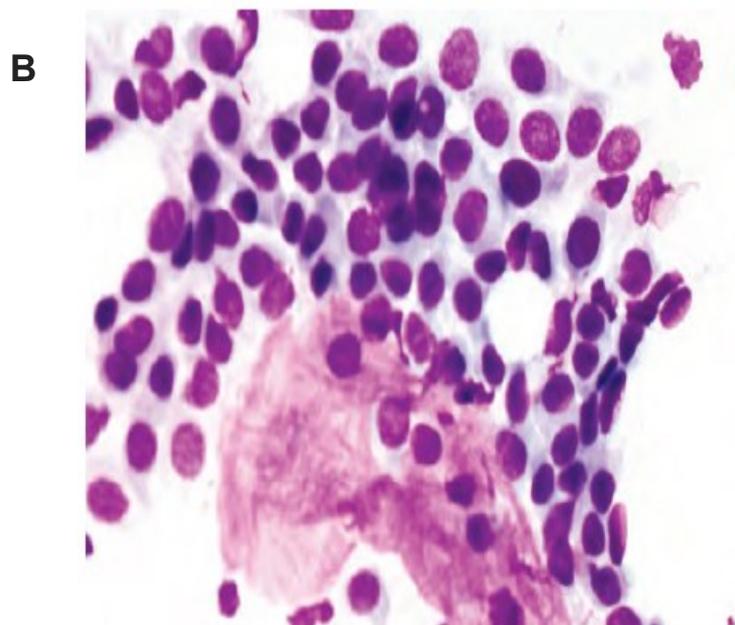
A citomorfologia é composta de celularidade moderada a alta, grupamentos em um único plano coeso, de células ductais, projeções digiformes, numerosos

núcleos bipolares, raras células estromais, espumosas e apócrinas (BIBBO, 2015) (Figura 5. **A.** Fibroadenoma mostrando fragmentos de estroma e um aglomerado de células ductais com núcleos nus próximos. **B.** Numerosos núcleos).

Figura 5. **A.** Fibroadenoma mostrando fragmentos de estroma e um aglomerado de células ductais com núcleos nus próximos. **B.** Numerosos núcleos.



Fonte: BIBBO, 2015.



Fonte: KOSS; MELAMED, 2006.

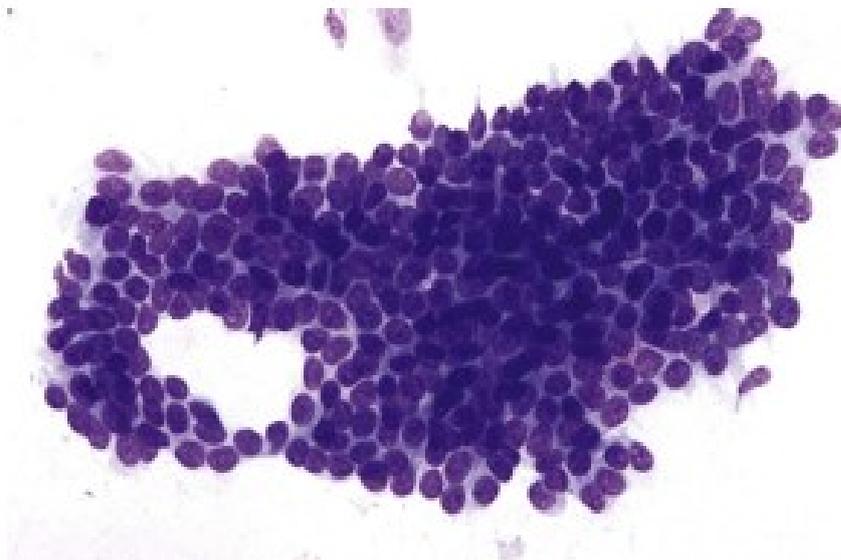
Tumor Filóide

Assim como os fibroadenomas, os tumores filódicos são compostos por proliferação epitelial e estromal, mas com celularidade estromal mais pronunciada. São tumores menos comuns que o fibroadenoma. Podem ser benígnos ou malígnos, imitando o carcinoma distorcendo e até ulcerando a mama (CIBAS, 2014).

Em contraste com o fibroadenoma, os fragmentos estromais de um tumor filodificado são mais celulares e contêm mais células fusiformes atípicas, células dispersas e núcleos longos. (Figura 6). Citologicamente é semelhante a um fibroadenoma, mas um tumor filodificado tem maior celularidade. (CIBAS, 2014).

O diagnóstico pré-operatório do tumor filóide com punção aspirativa com agulha fina é controverso e não específico.

Figura 6. Aglomerados epiteliais em um tumor filóide.



Fonte: CIBAS, 2014.

A aspiração de cistos mamários e a necessidade da análise citológica é controversa, pois a aspiração retira o cisto. Porém, um pequeno número de carcinomas são císticos e produzem fluido muito parecido com o de cistos benignos. Se o fluido não for submetido à avaliação citológica, esses carcinomas permanecerão sem diagnóstico e sem tratamento. Então, nos casos de cistos

sintomáticos são necessários a realização do exame citológico ou histopatológico (CIBAS,2014).

5.6.2 Neoplasias Malignas da Mama

Vários fatores estão relacionados com o desenvolvimento e crescimento do câncer de mama, como o comportamento biológico do tumor e fatores genéticos, ambientais e comportamentais do indivíduo (BRASIL, 2014).

O câncer de mama no início acomete as células da unidade ducto lobular. Quando alterada, a célula com potencial agressivo produz uma célula filha, que por sua vez começa a combater o sistema de defesa do organismo hospedeiro. O câncer de mama pode ser “in situ”, o qual não ultrapassa as primeiras camadas dos ductos; ou invasivo, quando invade os tecidos próximos e atinge os vasos sanguíneos e linfáticos (BRASIL, 2014).

Através destes vasos, o câncer de mama pode se distribuir para outros órgãos (metástases), nos quais crescem e modificam suas funções. Conforme o tamanho do tumor e sua disseminação foi recomendada pelo Subcomitê de Registros de Casos de Câncer e Apresentação Estatística, da Organização Mundial da Saúde (OMS), a classificação dos cânceres em grupos. Dessa forma, foi criado o termo estadiamento. O estadiamento descreve as características que o tumor apresenta, como a dimensão de disseminação, local e a distância (BRASIL, 2014).

O estadiamento é realizado antes do início do tratamento do câncer de mama, sendo que o TNM (Tumor, Linfonodos e Metástase) é o sistema mais utilizado internacionalmente. Através deste sistema, é possível determinar o tipo de tratamento e prever o prognóstico do paciente. (ZUCCA-MATTHES, 2018).

O estadiamento pode ser classificado clinicamente através do exame físico, exames de imagens ou por análise histopatológica, sendo que esta classificação inicial se torna útil no direcionamento do tratamento inicial (ZUCCA-MATTHES, 2018).

De acordo com a oitava edição do manual “*American Joint Committee on Cancer*” (AJCC) em 2018 um novo sistema de estadiamento passou a ser utilizado. Foram inseridos biomarcadores de tumores (grau de tumor de Nottingham, status do

receptor hormonal e receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), e o estágio anatômico (AJCC, 2017).

Neoplasias de mama mais comuns:

Carcinoma “in situ”

O carcinoma “in situ” é o primeiro estágio de classificação do câncer, onde as células do câncer se mantêm no tecido de origem e ainda não se difundiram a outros locais. Se forem tratados antes de evoluir para a fase de câncer invasivo, a maioria dos cânceres “in situ” tem cura (BRASIL, 2011).

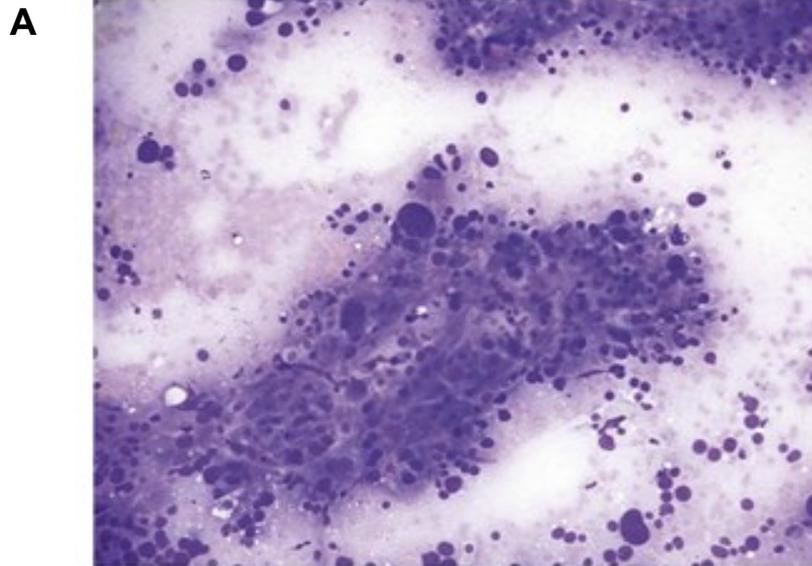
Carcinoma ductal invasivo

Em geral é o tumor de mama mais frequente, constituindo 40% a 75% dos cânceres de mama existentes. O carcinoma ductal invasivo tem constituição sólida, podendo ser identificado através da palpação ou pela mamografia (CIBAS, 2014).

A citomorfologia do carcinoma ductal invasivo é composta basicamente por hipercelularidade, células isoladas e aglomerados de células. Muitas das células isoladas de cânceres ductais são em forma de cometa, com um núcleo que se projeta do citoplasma. Sendo que a hipercelularidade é um dos critérios mais importantes para o diagnóstico do carcinoma ductal invasivo (CIBAS, 2009) (Figura 7. A. Hipercelularidade característica do carcinoma ductal invasivo. B. Célula em forma de cometa).

Neste tipo de lesão, o diagnóstico por PAAF é bem dificultado devido às fibroses densas, sendo necessária a relaização de biópsia.

Figura 7: **A.** Hipercelularidade característica do carcinoma ductal invasivo. **B.** Célula em forma de cometa.



Fonte: CIBAS, 2009.

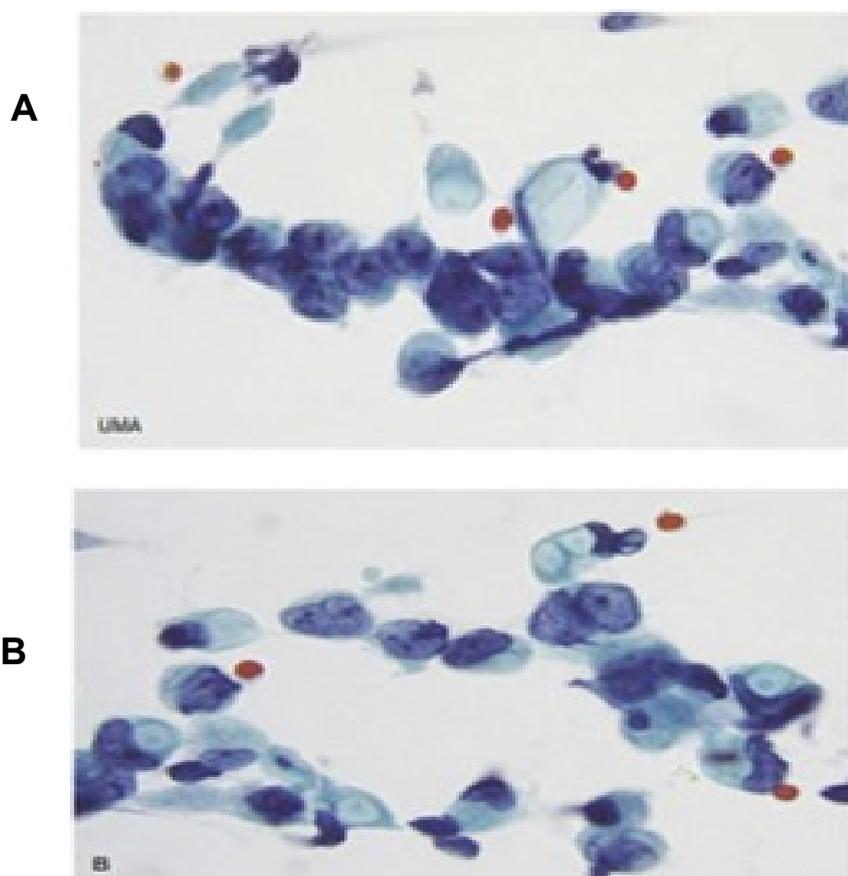
Carcinoma Lobular Invasivo

Este tipo de câncer representa cerca de 5% a 15% dos casos de câncer de mama invasivo. É constituído por células uniformes, de tamanho médio, caracterizadas pelo padrão de infiltração. O padrão de crescimento das células

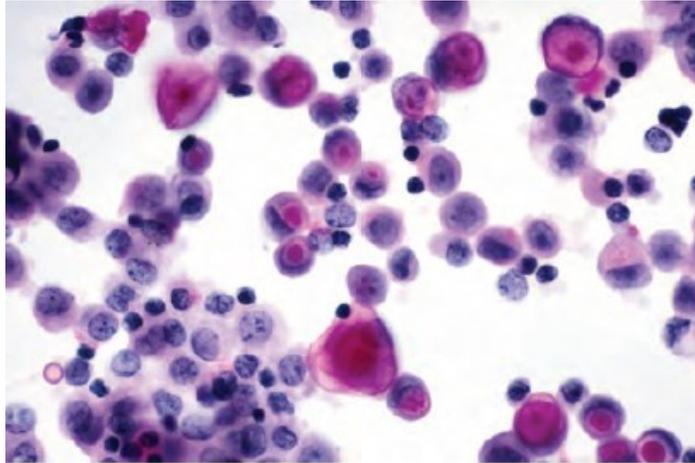
tumorais é de forma linear, frequentemente lembra uma reação estromal desmoplásica, apesar de eventualmente ser observado crescimento sólido padrão. O alongamento do citoplasma com muco forma uma marca em forma de anel em algumas células tumorais. Em razão de sua quantidade limitada de células, constantemente são diagnosticados como atípicos ou suspeitos, principalmente por patologistas pouco experientes (CIBAS, 2014).

A citomorfologia é composta por escassez celular, predomínio de células isoladas, com pequenos conjuntos lineares, grande vacúolo citoplasmático, com núcleo hiper cromático, inclusões citoplasmáticas do muco com um ponto central e nucléolo pequeno (CIBAS, 2014); (KOOS; MELAMED, 2006). Devido a sua escassez de células, é um dos cânceres de mama mais difíceis de diagnosticar por PAAF (CIBAS, 2009) (Figura 8. A. Um arranjo solto. B. Grandes vacúolos intracitoplasmáticos C. Células em alvo).

Figura 8: A. Um arranjo solto. B. Grandes vacúolos intracitoplasmáticos. C. Células em alvo.



Fonte: CIBAS, 2009.

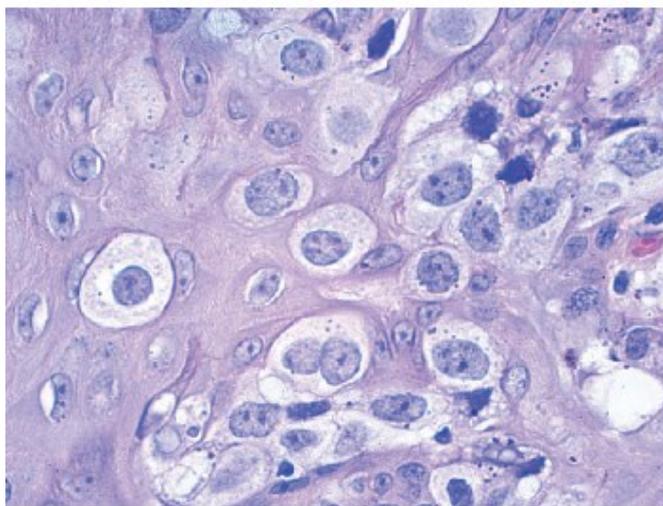
C

Fonte: KOOS: MELAMED, 2006.

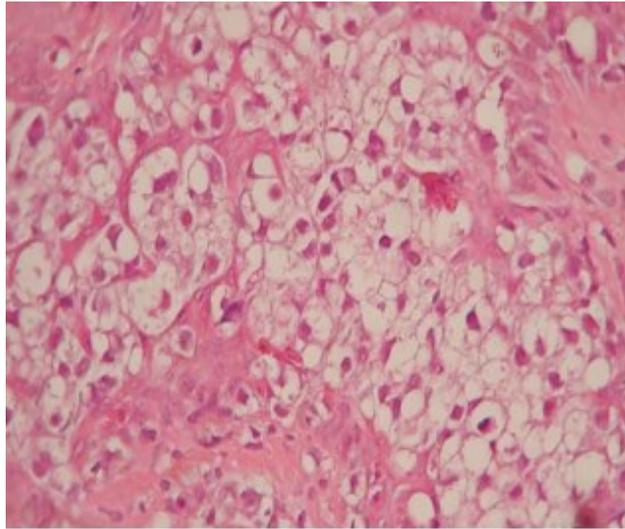
Doença de Paget

É uma lesão que normalmente manifesta-se como erupção unilateral da papila mamária, quase sempre associada ao carcinoma ductal in situ ou carcinoma ductal invasivo. Requer biópsia quando há suspeita da doença (LAGE et al., 2010) (Figura 9.: A. células malignas individuais com alta razão nucleocitoplasmática. B. Células arredondadas, com citoplasma claro e núcleo grande). Na citomorfologia, são observadas células com alta razão núcleo citoplasma. (BIBBO, 2015).

Figura 9. **A.** células malignas individuais com alta razão nucleocitoplasmática. **B.** Células arredondadas, com citoplasma claro e núcleo grande.

A

Fonte: BIBBO, 2015.

B

Fonte: LAGE et al., 2010.

Carcinoma Medular

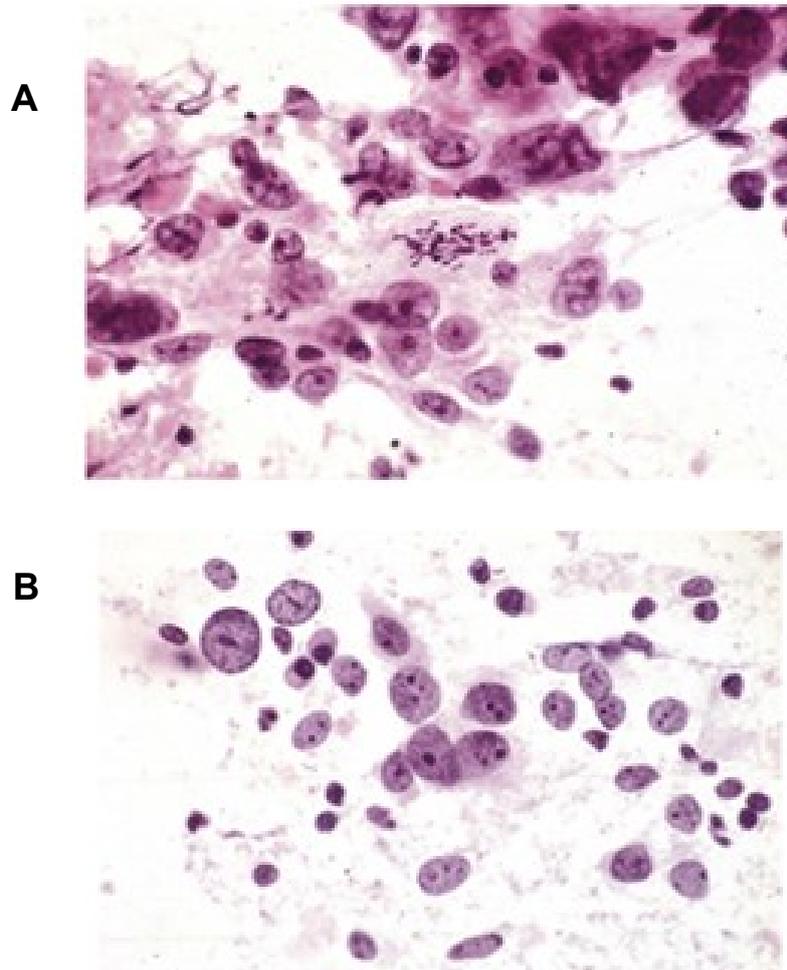
É responsável por menos de 1% dos cânceres de mama, ainda que taxas mais altas tenham sido descritas, em função dos parâmetros utilizados para o diagnóstico. Este tipo de câncer está relacionado com mutações do gene BRCA1, especialmente quando triplo negativo para ER, PR e HER2 (CIBAS, 2014).

É uma doença bem delimitada. O tumor é formado por células grandes e pouco diferenciadas, com arquitetura sincicial, com pouco estroma e um elevado infiltrado linfoide (CIBAS, 2014).

O diagnóstico citológico de carcinoma medular não é uma tarefa fácil, a citomorfologia do carcinoma medular é composta por hipercelularidade, grande número de células isoladas, macronúcleolos irregulares, mitoses abundantes, muitos linfócitos e células de plasma (CIBAS, 2014).

Apresenta em sua citomorfologia hipercelularidade com numerosas células isoladas e aglomerados frouxos, núcleo vesicular acentuadamente aumentado, macronúcleolo proeminente, muitas vezes irregular, numerosas mitoses, citoplasma granular, escasso a abundante muitos linfócitos e algumas células plasmáticas (CIBAS, 2014) (Figura 10. A. Células grandes com nucléolos. B. Linfócitos e células de plasma).

Figura 10. **A.** Células grandes com nucléolos. **B.** Linfócitos e células de plasma.



Fonte: CIBAS, 2014

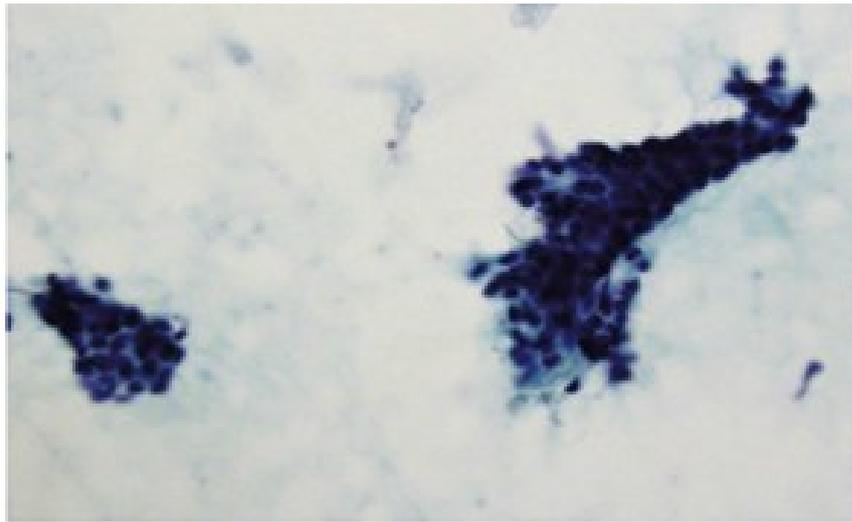
Carcinoma Tubular

Representa cerca de 2% dos carcinomas invasivos de mama. É constituído por túbulos bem definidos, envolvidos por uma única camada de células neoplásicas e rodeado por um estroma fibroso denso. Em razão de alguns carcinomas ductais serem focos de carcinoma tubular, o diagnóstico específico é destinado aos casos onde os túbulos representam mais de 90% do tumor (CIBAS, 2014).

A citomorfologia se sobrepõe consideravelmente às características citológicas com carcinoma ductal bem diferenciado e carcinoma lobular. Pode apresentar hipocelularidade (por causa da fibrose densa), células perpendiculares periféricas ao redor das tubulares, células uniformes de tamanho médio, com núcleos redondos e

uniformes, cromatina finamente granular, pequeno nucléolo, e células ocasionais com um grande vacúolo citoplasmático (CIBAS, 2014) (Figura 11. Hipocelularidade, células aglomeradas).

Figura 11. Hipocelularidade, células aglomeradas.



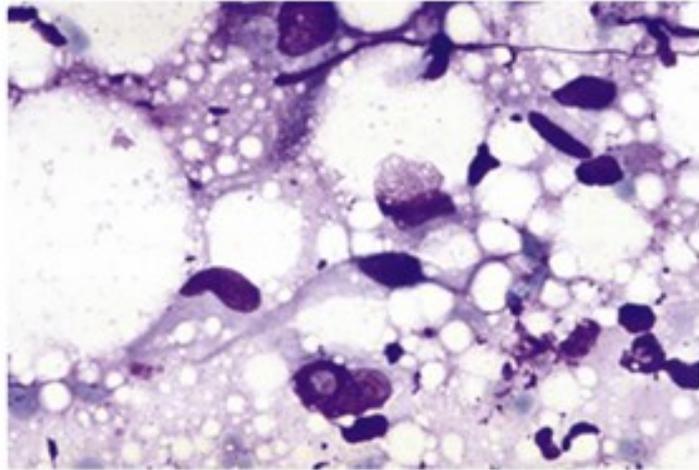
Fonte: CIBAS, 2014

Carcinoma Metaplásico

É uma doença que corresponde a menos de 1% dos carcinomas mamários. É formado pela união de carcinomas com diversificação mesenquimal ou escamosa. Alguns tumores podem ser císticos. Quando possui algumas características malignas de alto grau como mesênquima ou elementos epiteliais e mesênquimais combinados, deve-se considerar o caso como carcinoma metaplásico (CIBAS, 2014).

A citomorfologia do carcinoma metaplásico é composta por uma moderada atipia celular, por células isoladas e aglomeradas, células grandes e pleomórficas e em forma de fusos, (CIBAS, 2014) (Figura12. Isolado altamente atípico, as células fusiformes são evidentes.).

Figura 12: Isolado altamente atípico, as células fusiformes são evidentes.



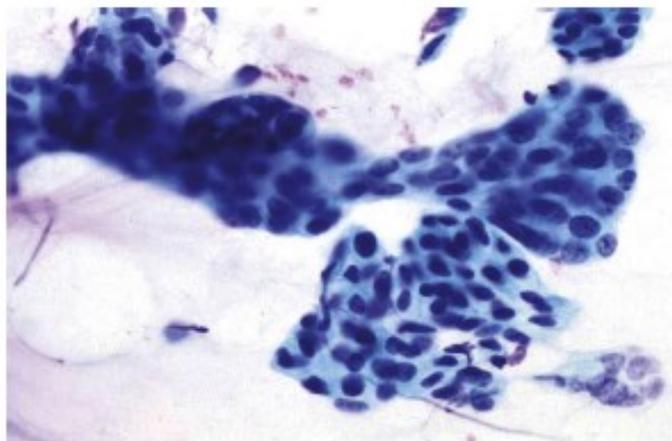
Fonte: CIBAS, 2014.

Carcinoma Mucinoso

O carcinoma mucinoso é responsável por cerca de 5% de todos os carcinomas da mama. Quando comparado ao carcinoma ductal tem uma sobrevida melhor de 5 a 10 anos. É uma doença comum em mulheres mais velhas e pode ser dividida em três categorias histológicas: puro, misto e anel de sinete, sendo que o carcinoma de anel de sinete tem um pior prognóstico (BIBBO, 2015).

Na citomorfologia podem ser observadas bolas tridimensionais de células fortemente coesas, fundo mucinoso, estruturas capilares ramificadas, núcleos uniformes e normais (Figura 13. Núcleos regulares, redondos e de baixo grau) e pequenos vacúolos no citoplasma (CIBAS, 2014).

Figura 13. Núcleos regulares, redondos e de baixo grau.



Fonte: CIBAS, 2014.

6. CONCLUSÃO

A técnica de PAAF ainda é bastante discutida quanto o seu uso. Embora seja uma técnica muito utilizada para distinguir lesões mamárias benígnas e malignas, resulte em menor ansiedade da paciente durante o diagnóstico e de fácil execução, não permite uma estimativa considerada confiável da invasão, tipo histológico, grau e expressão do receptor.

Ainda que a biópsia por agulha grossa apresente informações adicionais, pode haver condições em que apenas a utilização de uma aspiração por agulha fina seja suficiente. Mesmo que a PAAF apresente menor sensibilidade e especificidade quando comparada à PAG, a PAAF se faz útil no diagnóstico de lesões mamárias, principalmente quando são observados junto ao exame clínico e de imagem. Nos casos de lesões benignas, principalmente, pode ser utilizada sem a necessidade de expor a paciente a um procedimento invasivo desnecessário. Além disso, com a redução do tempo para o diagnóstico de malignidade, o tratamento pode ser iniciado mais rapidamente e o diagnóstico imediato de lesões benignas se torna importante para que a paciente possa receber alta.

Mas, para que esta técnica seja melhor aproveitada para o diagnóstico de lesões de mama, um bom treinamento dos profissionais que a executam é necessário. É preciso ressaltar que a principal forma de diminuir a mortalidade e morbidade por câncer de mama é através do diagnóstico precoce da doença. Para isso, é importante que os métodos diagnósticos estejam acessíveis às mulheres com lesões mamárias, para que tenham o diagnóstico e o tratamento precoce.

REFERÊNCIAS

American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. In: Amin MB, editor. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer/ Springer; 2017.

AT, Association Of Breast Surgery. Surgical guidelines for the management of breast cancer. **European Journal Of Surgical Oncology (ejso)**, [s.l.], v. 35, p.S1-S22, 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2009.01.008>.

BENNETT, Ian C.; SABOO, Apoorva. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. **World Journal Of Surgery**, [s.l.], v. 43, n. 4, p.1054-1061, 7 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-018-04892-x>.

BIBBO, Marluce; WILBUR, David. **Comprehensive Cytopathology**. 4. ed. Londres: Saunders Elsevier, 2015. 954 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o controle do Câncer. Rio de Janeiro; **Ministério da Saúde**. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão da Educação na Saúde. Curso de atualização em mamografia para técnicos e tecnólogos em radiologia / Ministério da Saúde, Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde, Departamento de Gestão da Educação na Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BUITRAGO, Farid et al. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Revista Comunicação em Ciências da Saúde**, Brasília, p.69-82, 2011. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/fatores_prognosticos.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2019

CIBAS, Edmund S.; DUCATMAN, Barbara S.. **Cytology Diagnostic Principles and Clinical Correlates** 3. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. 536 p.

CIBAS, Edmund S.; DUCATMAN, Barbara S.. **Cytology Diagnostic Principles and Clinical Correlates**. 4. ed. Philadelphia:: Saunders Elsevier, 2014. 562 p.

CIRQUEIRA, Magno Belém et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, Goiania, v. 39, p.499-503, out. 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n10/a2965.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2019.

DELMONICO, Lucas et al. Detecção dos Polimorfismos 213A→G e 13494G→A no Gene TP53 em Carcinoma Ductal in situ de Mama: Relato de Caso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, p.453-457, 25 jun. 2013. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_59/v03/pdf/16-relatocaso-deteccao-polimorfismos-213AG-13494GA-gene-TP53-carcinoma-ductal-insitu-mama.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2019.

FIELD, Andrew s.; RAYMOND, Wendy a.; SCHMITT, Fernando c.. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. **Acta Cytologica**, [s.l.], v. 63, n. 4, p.255-256, 2019. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000501055>.

FRANKEL, Patrícia Pontes et al. Acurácia da punção aspirativa por agulha fina e da punção por agulha grossa no diagnóstico de lesões mamárias. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, p.139-143, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n3/a07v33n3.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2019.

GERHARD R, Schmitt F, C: Liquid-Based Cytology in Fine-Needle Aspiration of Breast Lesions: A Review. *Acta Cytologica* 2014;58:533-542. doi: 10.1159/000362805

GOBBI, Helenice. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Minas Gerais, p. 463-474. 20 dez. 2012. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/3935/393541969013.pdf>>. Acesso em: 05 jun. 2019.

GRAY, Winifred; KOCJAN, Gabrijela. **Diagnostic Cytopathology**. 3. ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. 947 p.

GRAAFF, van de; MARSHALL, Kent. **Anatomia Humana**. 6. ed. Barueri: Manole, 2003

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer de mama. – Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/1208> Acesso em: 26 jun.2019.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de mama: é preciso falar disso / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: Inca, 2014.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em 26 de junho 2019

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Informativo detecção precoce. Ano 6, boletim. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-deteccao-precoce-1-2015.pdf>

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchôa; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. 8. ed. São Paulo: Guanabara, 1995. 433 p.

KOOISTRA, B. et al. Preoperative cytological and histological diagnosis of breast lesions: A critical review. **European Journal Of Surgical Oncology (ejso)**, [s.l.], v. 36, n. 10, p.934-940, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2010.06.014>.

KOOS, Leopold; MELAMED, Myron R. (Ed.). **Koss' Diagnostic Cytology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006. 1823 p.

LAGE, Denise et al. Doença de Paget: a importância do especialista. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Campinas, p.365-9, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n3/a11v85n3.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2019.

Martin HE & Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930; 92: 169-81.

MARQUES, Elvira Ferreira et al. Indicações de ressonância magnética das mamas em um centro de referência em oncologia*. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, p.363-366, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rb/v44n6/a07v44n6.pdf>>. Acesso em: 05 jun. 2019.

MIGOWSKI, Arn et al. **A mulher e o câncer de mama no Brasil**. Brasil: Luiz Teixeira, 2018. 30 slides, color. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_mulher_e_o_cancer_de_mama_no_brasil_expovirtual_2018.pdf>. Acesso em: 20 maio 2019.

NASCIMENTO, Fabianne Borges do; PITTA, Maira Galdino da Rocha; RÊGO, Moacyr Jesus Barreto de Melo. ANÁLISE DOS PRINCIPAIS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE MAMA COMO PROPULSORES NO PROCESSO INOVATIVO. **Arquivos de Medicina**, Pernambuco, p.153-159, 13 out. 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v29n6/v29n6a03.pdf>>. Acesso em: junho de 2019

NAYAR, Ritu (Ed.). **Cytopathology in Oncology**. Chicago: Springer, 2014. 282 p.

SAIKIA, Amartya Ranjan et al. Comparative assessment of CNN architectures for classification of breast FNAC images. **Tissue And Cell**, [s.l.], v. 57, p.8-14, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tice.2019.02.001>. Acesso em: 02 jun. 2019.

SALLES, Marcio de Almeida et al. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Minas Gerais, p. 213-222. jun. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v45n3/a06v45n3.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2019.

SERRA, Katia Piton et al. Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Campinas, p.575-580, 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v36n12/0100-7203-rbgo-36-12-0575.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2019.

SOARES, Priscila Bernardina M. et al. Características das mulheres com câncer de mama assistidas em serviços de referência do Norte de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Minas Gerais, p.595-604, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v15n3/13.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2019.

SOUZA, Eliel de et al. Biópsia mamária realizada pela técnica de biópsia helicóide: estudo experimental. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**, Natal, p.597-601, 29 set. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n12/a06v32n12.pdf>>. Acesso em: 15 jun. 2019.

TSE, Gary M.; TAN, Puay-hoon. Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: which is better?. **Breast Cancer Research And Treatment**, [s.l.], v. 123, n. 1, p.1-8, 5 jun. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-0962-4>.

WAUTERS, C A P; KOOISTRA, B; A STROBBE, L J. The role of laboratory processing in determining diagnostic conclusiveness of breast fine needle aspirations: conventional smearing versus a monolayer preparation. **Journal Of Clinical Pathology**, [s.l.], v. 62, n. 10, p.931-934, 25 set. 2009. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2009.066589>.

WILLIEMS SM, van Deurzen CHM, van Diest PJ. Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review *Journal of Clinical Pathology* 2012;**65**:287-292.

ZUCCA-Matthes. Câncer de mama: Uma Filosofia de Tratamento- Breast Unit Barretos- BUB/ Gustavo Zucca-Mattes. -1. Ed.- Rio de Janeiro- RJ:Thieme Revinter Publicações, 2018.