

UMA REVISÃO SOBRE ASPECTOS PATOLÓGICOS E CLÍNICOS DAS NEOPLASIAS MALIGNAS DA MAMA

A review on pathological and clinical aspects of malignant breast neoplasms

Josué da Silva Brito¹
Renata Ivanilde da Mata Borges¹
Fernanda Sousa Menezes¹
Gabriela Jordão Almeida¹
Pedro Paulo Batista de Abreu¹
Juliana Oliveira Franco¹
Andressa Carolinne de Oliveira Alves Gobes¹
Bárbara Gonçalves Mascarenhas²

RESUMO

As glândulas mamárias são responsáveis por produzir leite e, fisiologicamente, se desenvolvem e diferenciam nas mulheres de acordo com a idade e o período reprodutivo. Qualquer estrutura da mama está sujeita a sofrer com neoplasias malignas. As neoplasias mamárias malignas estão entre os tumores mais comuns no Brasil, tendo como principais fatores de risco: idade, hereditariedade e suplementação de estrogênio. Não há consenso sobre como triar a população geral, nem sobre os benefícios da triagem. Para fins diagnósticos, estão disponíveis exames como mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética e biópsia. Este artigo objetiva revisar os aspectos fisiopatológicos e clínicos das alterações neoplásicas mamárias.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Carcinogênese; Fatores de Risco.

ABSTRACT

The mammary glands are responsible for producing milk and, physiologically, develop and differentiate in women according to age and reproductive period. Any breast structure is subject to malignant neoplasms. Malignant mammary neoplasms are among the most common tumors in Brazil, having as main risk factors: age, heredity and estrogen supplementation. There is no consensus on how to screen the general population, nor on the benefits of screening. For diagnostic purposes, tests such as mammography, ultrasound,

¹ Acadêmico do curso de Medicina - UniAtenas

² Médica graduada pela Faculdade Pitágoras de Montes Claros

magnetic resonance imaging and biopsy are available. This article aims to review the pathophysiological and clinical aspects of breast neoplastic changes.

Keywords: Breast Neoplasms; Carcinogenesis; Risk Factors.

INTRODUÇÃO

As glândulas mamárias são órgãos anexos à pele responsáveis pela lactação. Estão presentes tanto no sexo feminino quanto no sexo masculino, porém, em condições fisiológicas, apenas as mulheres desenvolvem e diferenciam as glândulas mamárias, atingindo o pico de desenvolvimento nos períodos de gestação e amamentação. As mamas humanas são órgãos localizados entre a segunda e sexta costela, da região esternal até a linha axilar média. Externamente e centralizadas, encontram-se na mama a auréola e uma papila, com 15 a 20 orifícios ductais, vias de drenagem dos lobos mamários (VIEIRA, MARTINS, 2018; OLIVEIRA et al, 2009).

A mama possui um sistema de ductos principais, revestidos por dupla camada de epitélio cuboide, os quais se ramificam sucessivamente até originar o ducto terminal, que, por sua vez, se ramifica em pequenos cachos, formando o lóbulo mamário (OLIVEIRA et al, 2009; SHARMA et al, 2010). Os lóbulos e os ductos mamários são revestidos por células mioepiteliais contráteis, que auxiliam na ejeção e no suporte estrutural, além das células epiteliais luminais, capazes de produzir leite (KUMAR et al, 2010; JAVED; LTEIF, 2013).

Quanto ao estroma mamário, há, entre os lóbulos, predomínio do tecido conjuntivo denso fibroso e, no interior dos lóbulos, encontram-se células símeles aos fibroblastos e linfócitos (KUMAR et al, 2010).

Funcional e estruturalmente, as mamas apresentam variação quanto à idade. Mulheres mais jovens apresentam maior quantidade de tecido glandular, que é substituído por tecido adiposo, conforme as mamas se atrofiam ao longo dos anos. Restam, após a menopausa, apenas resquícios de tecido glandular (BERRYHILL; TROTT; HOVEY, 2016; OLIVEIRA et al, 2009).

As transformações mamárias iniciam na puberdade, quando a produção de estrogênio, através de estímulos hipofisários, leva ao desenvolvimento e multiplicação dos ácinos. Juntamente ao estrogênio, atua a progesterona, hormônio do crescimento, fator do crescimento semelhante a insulina, prolactina, triiodotironina e corticoides adrenais no desenvolvimento mamário. Na vida adulta, o estrogênio apresenta ação cíclica, por isso, há

turgidez das mamas no período pré-menstrual. Na menopausa, a atrofia glandular deve-se à carência hormonal (DALL; BRITT, 2017; JAVED; LTEIF, 2013; OLIVEIRA et al, 2009).

A funcionalidade plena das mamas é atingida pela atividade de amamentação, quando o reflexo da ejeção gera contração de células mioepiteliais e liberação da ocitocina. Portanto, a mulher que não amamentou não atingiu a completa maturidade funcional das glândulas mamárias (OLIVEIRA et al, 2009).

Diferentes estruturas anatômicas e histológicas da mama são suscetíveis ao desenvolvimento de doenças mamárias, entre elas neoplasias benignas e malignas, nomenclatura que engloba uma grande variabilidade de alterações clínicas e patológicas (FENG et al, 2018; KUMAR et al, 2010).

Este estudo busca revisar os aspectos clínicos e patológicos das neoplasias mamária malignas, sintetizando dados sobre epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia do câncer, manifestações, classificação, triagem e diagnóstico.

METODOLOGIA

Esse artigo apresenta caráter bibliográfico, sendo realizado mediante pesquisa e análise de literaturas presentes em bases de dados científicos, livros da disciplina de patologia e manuais técnicos de sociedades e do Ministério da Saúde. Para tal, foram utilizados os termos “neoplasias mamárias”, “doenças mamárias”, “carcinogênese”, “fatores de risco”, “anatomia”, “mamas humanas” nas bases de dados: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PUBMED/ MEDLINE (Medical Literature Analysis), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Google Acadêmico e bibliotecas de tese e dissertação. Os critérios de inclusão foram: artigos com disponibilidade na íntegra, em idiomas português ou inglês ou espanhol, que apresentem coerência com a temática e com data de publicação entre 2009 e 2019. Foram excluídas da pesquisa, publicações cujos títulos e/ou objetivos não possuíam ligação direta com a temática.

DISCUSSÃO

Epidemiologia

As neoplasias mamárias malignas são, excetuando as malignidades de pele, o câncer mais frequente em mulheres no Brasil, ocupando também o primeiro lugar em quatro das cinco regiões geográficas. Na região norte, é o segundo mais incidente. No biênio de 2018-2019, são estimados 59.700 novos casos, com um risco de 56,33 casos/ 100 mil mulheres. O Brasil, em 2004, apresentou mortalidade de 10,6 mortes/ 100 mil habitantes, sendo os maiores índices no sudeste (14,1) e os menores na região norte (3,7) (BRASIL, 2017).

No mundo, o câncer de mama é a principal causa de morte em pacientes do sexo feminino, sendo registrado aproximadamente 1,5 milhões de casos novos / ano, com maior frequência em países pobres, que também apresentam sobrevida de 5 anos correspondente a menos da metade para a de países ricos. A sobrevida em 5 anos é, respectivamente, de 80% e inferior a 40% (PERLAY et al, 2010).

Fatores de risco

Diversos são os fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias mamárias. Esses fatores são sintetizados como modificáveis e não modificáveis. São os principais fatores de risco a idade, idade da menarca, hereditariedade, etnia e exposição ao estrogênio (KUMAR et al, 2010; OZSOY et al, 2017; ROSA, 2011).

Com relação a idade, observa-se um pico entre 75-80 anos, com declínio depois dessa idade, sendo a idade média para diagnóstico de 46 anos em afrodescendentes. A menarca antes dos 12 anos representa um risco maior de 20% em relação a mulheres com menarca superior aos 14 anos. A idade do primeiro parto acima dos 30 anos também apresenta um aumento do risco, devido ao fato de se supor que a gestação atue promovendo diferenciação terminal em células epiteliais luminiais, tornando-as sem potencial cancerígeno (a gestação tardia deixa, portanto, as células expostas por mais tempo). Baseando-se nisso, a nuliparidade também se apresenta como um fator preditor. A gravidez de mulheres idosas é também um estímulo para proliferação de células que já possuem alterações pré-neoplásicas. A menopausa após os 55 anos é preditor de neoplasias mamárias. Além disso, a exposição ao estrogênio durante esse período, como forma de suplementação hormonal, representa um incremento no risco de 1,2 a 1,7 vezes (BRASIL, 2017; KUMAR et al, 2010; ROSA, 2011; SUN et al, 2017).

Quanto à hereditariedade, há o dobro ao triplo de chances de desenvolvimento de neoplasias para mulheres que possuam mãe ou irmã (o) que tiveram câncer de mama. O risco

é maior quando o acometimento se deu em mulheres jovens. Isso se dá à predisposição genética relacionada, principalmente, aos genes BRCA1 e BRCA2, esse mais associado a carcinoma ductal *in situ* do que aquele (BRASIL, 2017; LIU et al, 2019; ROSA, 2011; SALMERÓN-HERNÁNDEZ, 2019).

Mulheres afrodescendentes apresentam maior concentração de mutações no p53, o que predispõe ao câncer de mama. Além disso, elas apresentam estágio mais avançado e maiores taxas de mortalidade que são associados aos fatores sociais e dificuldades no acesso aos exames diagnósticos. Tal fator socioeconômico também explica o pior prognóstico, com menor sobrevida e maior morbidade, em países de baixa e média renda, devido ao diagnóstico mais avançado (BRASIL, 2017; KUMAR et al, 2010; ROSA, 2011).

Apesar de ser debatido desde a adoção em 1960, não há consenso quanto ao risco associado ao uso do anticoncepcional oral. O estudo mais relevante sobre o tema utilizou dois grupos, com aproximadamente 4.500 pacientes em cada, não se encontrando qualquer diferença de risco (SCHUNEMANN JUNIOR; SOUZA; DÓRIA, 2011).

Pouco se sabe sobre a exposição à radiação iônica na parede torácica associada a exposições ocupacionais ou exames médicos. Quanto à alta exposição, há risco aumentando, principalmente associado a mulheres jovens (KUMAR et al, 2010; ROSA, 2011).

Quanto à dieta, há dificuldades em correlacionar os hábitos alimentares com as neoplasias mamárias, entretanto, estudos recentes demonstram que dietas ricas em gordura aumentam o risco, principalmente na infância e na adolescência. Assim, obesidade é correlacionada a risco aumentado após a pós-menopausa, devido à síntese de estrogênio nos depósitos de gordura. Além disso, o sedentarismo também se mostrou como fator predisponente dessas neoplasias (ATAOLLAHI et al, 2015; BRASIL, 2017; FENG et al, 2018; ROSA, 2011).

Outro hábito correlacionado é alcoolismo. Normalmente, há citação da relação dose-efeito. A dose inicial de risco é de 10 gramas/dia. Já o consumo de 15 gramas/dia ou mais resulta em aumento do risco em 50%. Entretanto, em pesquisa realizada em Maringá-PA, observou-se que 53,5% das mulheres diagnósticas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apresentavam histórico de consumo, porém dessas 4,7% apenas apresentavam um uso nocivo e de alto risco, concluindo-se pela não associação significativa entre bebida alcóolica e o câncer (FEBRASGO, 2010; KUMAR et al, 2010; ROSA, 2011).

O tabagismo como fator de risco também é uma controvérsia. Há a suposição de que a associação entre o câncer de mama e o tabagismo depende da idade da mulher e do

tempo de exposições. Exposições anteriores à primeira gestação apresentam maior toxicidade, devido ao próprio estado celular da mulher. Já exposições após a gestação, apresentam efeito protetor pela ação anti-estrogênica dos componentes da fumaça do cigarro, mas esse efeito torna-se insignificante mediante a prolongada exposição (ATAOLLAHI et al, 2015).

O grande tempo de amamentação está associado à redução do risco de desenvolvimento da neoplasia, devido ao fato da lactação suprimir a ovulação e desencadear diferenciação das células luminais (KUMAR et al, 2010).

O quadro 1 sintetiza os principais fatores de risco referidos pela literatura médica.

Quadro 1 – Fatores de risco associados ao desenvolvimento de câncer de mama.

GRUPO	FATOR DE RISCO
<i>Predisposição genética</i>	Mutações de BRCA1 (risco de 55% a 65% de câncer mamário durante a vida), BRCA2 (risco de 45% durante a vida de desenvolvimento de câncer mamário); TP53; CHEK2; PTEN; CDH1; STK11; PALB2;
<i>História familiar</i>	Parente de primeiro grau (dobro do risco); Dois parentes de primeiro grau (triplo do risco);
<i>Raça</i>	Afro-americanas (maior risco de morte e maior frequência de câncer de mama antes dos 45 anos);
<i>Condições e lesões de mama</i>	Alta densidade mamária (risco de 1,5 a 2 vezes do que densidade mamária média); Mastite, hiperplasia mamária, papiloma único, cisto simples, fibrose, ectasia de ducto, lipoma, hamartoma, hemangioma, neurofibroma (pequena influência); Lesões proliferativas de mama, como hiperplasia ductal, fibroadenoma, adenose esclerosante, papilomatose (aumento do risco em até 5 vezes); Carcinoma lobular in situ;

<i>Tratamento médico</i>	Radioterapia torácica em adolescente e adultas jovens; Uso de dietilestibestrol; Terapia de reposição hormonal após a menopausa; Anticoncepção hormonal;
<i>Hábitos de vida e história fisiológica</i>	Consumo excessivo de álcool; Sobrepeso ou obesidade; Sedentarismo; Nuliparidade; Primeiro filho após 30 anos; Não amamentar; Menstruação anterior aos 12 anos. Menopausa após os 55 anos.

Fonte: FONG et al, 2018; KAMIŃSKA et al, 2015;

Carcinogênese

O carcinoma mamário se inicia em células dos ductos e lóbulos mamárias, principalmente associado a células-tronco do epitélio mamário, que não tenham sido individualizadas. A carcinogênese é um processo lento e sequencial que dura décadas, evoluindo por iniciação, promoção e progressão (FEBRASGO, 2010; KUMAR et al, 2010).

A iniciação da neoplasia mamária ocorre em uma única célula, quase certamente tronco. Os danos normalmente são a translocação cromossômica, amplificação, deleção e mutação pontual. A cada 10^6 divisões celulares surge uma nova mutação. Na formação do tumor há várias mutações decorrentes da instabilidade genômica. Uma das mais importantes mutações se dá no gene p53, responsável pela proteína p53, que bloqueia o ciclo celular na fase G2, permitindo a reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA), quando o material genético encontra-se alterado. Essa mutação está presente em 20% das neoplasias malignas de mama e muitas se associa a alterações de outros reguladores dos processos de replicação e diferenciação celular, como CDH1, p53, p16, PTEN (DUFFY; SYNNOTT; CROWN, 2018; ECONOMOPOULO; KAKLAMANI; SIZIOPIKOU, 2012; KAUR et al, 2018; KUMAR et al, 2010).

Nos cânceres hereditários, a primeira mutação é germinativa e a segunda somática, sendo essencialmente conhecidos a mutação nos genes BRCA-1 e 2. Genes que quem estado normal bloqueiam a proliferação celular, nas fases G1 e S, permitindo a reparação do DNA (HERAMB et al, 2018; MEHRGOU; AKOUCHEKIAN, 2016).

Alguns oncogenes e genes supressores de tumores também se encontram mutados no desenvolvimento da neoplasia. Entre os oncogenes estão: H-RAS, ErbB2, PI3KCA, MYC, e CCND1. Já entre os genes supressores que são alvos de mutação BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CHK2, NBS1, RAD50, PALB2 e BRIP (LEE; MULLER, 2010).

Ocorrida a mutação, segue-se para a fase de promoção. Por estimativas, observa-se que tumores diagnosticados com dimensão de 1 cm possuam cerca 10^9 células, sendo resultado de 30 divisões mitóticas e um período de 10 anos desde a iniciação. Na história do câncer de mama, os promotores mais importantes são os hormônios esteroides. Esses possuem ação potencializada em duas fases: 10 anos de idade até a primeira gestação e pós-menopausa. O estradiol, o principal estrogênio, ao se ligar no receptor de estrogênio (RE), induz produção de diversos fatores de crescimento, como TGF-alfa, IGF-1, VEGF, PDGF e IRS2, que atuam estimulando a divisão das células epiteliais, por efeito autócrino (FEBRASGO, 2010; KUMAR et al, 2010; YUE et al, 2010).

Após se formar um tumor inicial, a próxima etapa é a invasão da membrana basal subepitelial, atingindo o estroma subjacente. Um carcinoma in situ muda então para infiltrativo. Esse processo depende da capacidade de enzimas, como metaloproteinases I, colagenase IV e catepsina D, de destruírem a matriz. O câncer infiltrativo pode se disseminar regionalmente ou por metástase. A disseminação se dá em maioria por via linfática, havendo invasão e ultrapassagem do estroma. Os êmbolos neoplásicos podem atingir os capilares linfáticos e infiltrá-los, podendo ainda seguir aos linfonodos sentinelas. Pelo fluxo unidirecional, a célula neoplásica pode ser drenada para veia jugular interna e subclávia ipsilateral, através do ducto torácico (FEBRASGO, 2010; KUMAR et al, 2010).

O êmbolo que atinge a circulação terá viabilidade dependente da capacidade de associação com células do sangue e plaquetas. As metástases em sua maior parte se fazem para ossos, depois pleuras e pulmões e depois fígado (KUMAR et al, 2010; LORD et al, 2019; XIAO et al, 2018).

Manifestações clínicas e classificação

O período inicial do câncer de mama geralmente se apresenta assintomático. As manifestações mais comuns são a presença de nódulos de consistência dura (com frequência superior a 80%), normalmente único, bem como o espessamento, incômodo e a hemorragia mamilar. A dor se manifesta em quadros mais avançados. É uma manifestação mais comumente associada a alterações benignas. Grandes tumores associam-se à diminuição de mamilo e aureóla. Tumores avançados podem causar também a dilatação dos poros da mama, o que gera o aspecto em “casca de laranja”. O quadro também apresenta sintomas inespecíficos como perda de peso, dor abdominal, astenia, tosse, dor axilar, edema de membros superiores e lombalgia (KOO et al, 2017).

O câncer mamário é classificado quanto ao tipo de tecido no qual se inicia, sua extensão e disseminação. Ele pode se originar no epitélio glandular, nos canais lactíferos, no tecido adiposo ou no tecido conjuntivo. Os cânceres *in situ*, são 15% do total dos cânceres diagnosticados nos Estados Unidos da América, podendo ser dividido em ductais e lobulares. Os cânceres ductais originam nos canais lactíferos. São 20 a 40% dos cânceres de mama diagnosticados. Histologicamente ele é compreendido em comedocarcinoma, sólido, cribiforme, papilífero e micropapilífero. Ele geralmente é restrito a uma área específica da mama, podendo ser removido totalmente cirurgicamente. Os cânceres lobulares *in situ*, que juntamente aos ductais são 95% das neoplasias mamárias, origina-se das glândulas lactíferas, normalmente, após menopausa. Esse tipo não detectado por palpação e mamografia. Em 25% a 30% há progressão para um cancro de mama invasivo (KUMAR et al, 2010; SHARMA et al, 2010).

O carcinoma invasivo ou infiltrante é capaz de disseminar para outros tecidos, seja regionalmente ou por metástase. O ductal apresenta-se como uma massa palpável irregular e sólida, observada como nódulo acinzentado na mamografia, correspondendo a 80% dos carcinomas mamários. O lobular se propaga a outras partes do corpo. Quando os carcinomas formam êmbolos que obstruem canais linfáticos dérmicos, há a presença do carcinoma inflamatório. Clinicamente, observa-se a pele de “casca de laranja”, acompanhado de eritema, edema e calor (AKRAM et al, 2017; FENG et al, 2018; SHARMA et al, 2010). Quando não se detecta massa palpável e, muitas vezes, nem nódulos na mamografia, porém se tem o nódulo palpável, tem-se o carcinoma inflamatório. Esse é um subtipo de carcinoma invasivo responsável por 1% a 5% dos cânceres de mama (FENG et al, 2018).

Outros tipos menos frequentes são: doença de Paget, carcinoma papilar, mucinoso, angiossarcoma, entre outros (AKRAM et al, 2017). A doença de Paget e o

carcinoma papilar, formas menos raras, apresentam incidência < 3%. A doença de Paget consiste em um carcinoma que inicia-se nos ductos mamários e espalha-se para a pele do mamilo e para a aréola. O carcinoma papilar trata-se de uma neoplasia na qual as células malignas se dispõem em forma de dedo, geralmente sendo um carcinoma invasivo (FENG et al, 2018).

Para fins de prognóstico, contudo, é mais aplicada a classificação internacional dos subtipos moleculares. Essa classificação se utiliza do receptor tipo 2 de fator de crescimento epidérmico humano (HER2), receptor tipo 1 do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), citoceratina (CK5) e do índice de Ki-67 de 14%, dividindo os carcinomas em Luminal A, Luminal B e Superexpressão de HER2 e Triplo-negativo (KONDOV et al, 2018; RAKHA et al, 2015). Esses subtipos estão especificados no quadro 2.

Quadro 2 – Perfis moleculares dos tumores de mama

SUBTIPO MOLECULAR	ITENS DE CLASSIFICAÇÃO
Luminal A	RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67 <14%
Luminal B	RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki-67 ≥14% RE+ e/ou RP+, HER2+ (luminal HER2)
Superexpressão de HER2	RE –, RP – e HER2+
Triplo-negativo	RE –, RP – e HER2 –

Fonte: RAKHA et al, 2015.

Em relação ao aspecto molecular, são frequentes os carcinomas classificados como Luminal A (50 a 60%). A neoplasia Luminal B apresenta frequência de 15% a 20%, apresentando de forma mais comum o HER2 negativo (HUSZNO. KOLOSZA, 2019).

Triagem e diagnóstico

O diagnóstico da patologia mamária envolve a anamnese, o exame físico, a mamografia, a ultrassonografia, a ressonância magnética nuclear, a punção aspirativa e a biopsia (AKRAM et al, 2017; RIBEIRO, 2014).

Na histórica clínica, deve-se investigar a idade da paciente, a história menstrual, isto é, quando ocorreu a menarca e a menopausa, a regularidade dos ciclos menstruais, o

número de filhos, idade da primeira gestação, duração do período de amamentação, se paciente foi submetida a cirurgia prévia, consumo alcoólico, se faz reposição hormonal, se há história familiar direta de cânceres de mama, a evolução e idade de ocorrência outros cânceres e o tratamento realizado. Também se deve avaliar a ocorrência de sintomas mamárias, como secreção espontânea ou não, se uni ou bilateral, detecção de massa e suas características, como tamanho, evolução, densidade, textura, associação a dor e tamanho (AKRAM et al, 2017; RIBEIRO, 2014).

O autoexame da mama apresenta-se como uma prática controversa por não reduzir a mortalidade, mas, por outro lado, aumentar a conscientização e engajamento e relação a saúde feminina. Atualmente, as diretrizes não recomendam a realização, visto que pode levar a falsos-positivo e aumentar de forma danosa o uso de exames de imagem (AKRAM et al, 2017; FULLER; LEE; ELMORE, 2015).

O exame físico da mama, realizado no consultório médico, compreende a inspeção e a palpação. Na primeira, deve-se avaliar a mama quanto a simetria, contorno e aspecto da pele, presença de eritema ou edema, ondulação da pele ou retração de papilas, no momento em que a paciente movimentar o braço acima da cabeça e depois apertando as mãos sobre os quadris. A palpação inicial pode ser feita com a paciente sentada, realizando-se círculos concêntricos crescentes, até que toda mama seja palpada. Deve-se palpar também a região axilar. Também se deve fazer uma palpação com a paciente em decúbito dorsal, palpando a mama desde a clavícula até a borda costal, buscando identificar temperatura, textura e espessura da pele, dor a palpação, nodos, densidade, assimetria, massas dominantes e secreção papilar. Ressalta-se que tumores menores que 1 cm não são palpáveis. (AKRAM et al, 2017; FEBRASGO, 2010).

A mamografia é o principal exame de rastreio para as neoplasias mamárias, possuindo sensibilidade entre 64% a 92,5% e especificidade superior a 90% (KEMP JACOBSEN et al, 2015; ZEESHAN et al, 2018). Essa é capaz de detectar a lesão que tem a partir de 1 a 2 milímetros. A detecção se dá, portanto, aproximadamente 4 anos antes do que o tumor se torne palpável. Os achados da mamografia envolvem os nódulos, calcificações e distorções da arquitetura. Os nódulos malignos, que necessitam de avaliação histopatológica, são: sólidos palpáveis, parcialmente circunscritos; sólidos irregulares e mal definidos; espiculados, irregulares e de alta densidade. As calcificações de probabilidade de malignidade alta são pleomórficas finas ou lineares finas ou ramificadas. A distorção mamária é suspeita de malignidade ou lesão esclerosante (FEBRASGO, 2010; RIBEIRO, 2014).

As imagens encontradas na mamografia podem ser descritas através do BI-RADS®, um léxico criado para laudo dos achados em 1993. A partir da quarta, foram englobadas terminologias para ultrassonografia e ressonância magnética (BURNSIDE et al, 2009; MERCADO, 2014). Atualmente esse sistema está em sua quinta edição e apresenta seis categorias de imagem (SPAK et al, 2017). O quadro 3 resume a classificação presente no BI-RADS® 5 e as condutas recomendadas.

Quadro 3 – Classificação BI-RADS® 5.

CATEGORIA	CONDUTA / OBSERVAÇÕES	PROBABILIDADE DE MALIGNIDADE
Categoria 0 – Avaliação inconclusiva	Necessária investigação adicional por exame de imagem	–
Categoria 1 – Negativo / Normal	Seguir rotina de triagem estabelecida	–
Categoria 2 – Achados benignos	Seguir rotina de triagem estabelecida	–
Categoria 3 – Achados provavelmente benignos	Menor intervalo no acompanhamento	≤ 2%
Categoria 4 – Anormalidade suspeita:	Diagnóstico tecidual (aspiração de cistos complicados / biópsia de calcificações pleomórficas altamente suspeitas)	>2%–10%
4A: Baixa suspeita de malignidade	Biópsia deve ser realizada na ausência de contraindicação clínica	>10%–50%
4B: Moderada suspeita de malignidade		>50% a <95%
4C: Alta suspeita de malignidade		
Categoria 5 – Achado altamente sugestivo de malignidade	Categoria não pode ser atribuída por um único exame de imagem, é preciso um conjunto de descobertas; Diagnóstico tecidual Biópsia deve ser realizada na	95%

	ausência de contraindicação clínica	
Categoria 6 – Malignidade comprovada	Excisão cirúrgica quando for apropriado / categoria é atribuída quando confirmada a malignidade por biópsia e é realizada imagem pré-cirúrgica	–

Fonte: SPAK et al, 2017

Não está clara a real recomendação de mamografia como exame de triagem. Nos Estados Unidos, a Força-Tarefa Preventiva dos Estados Unidos (USPTF) posiciona-se contrariamente ao uso de rastreamento de rotina com mamografia. Após os 50 anos, deve-se avaliar os casos individualmente, analisando benefícios e danos (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009). Ainda nos EUA, essa indicação diverge da realizada pela Sociedade Americana de Câncer, que recomenda mamografia anual a partir de 40 anos enquanto a mulher estiver saudável (SMITH et al, 2011). No Brasil, a FEBRASGO (2010) recomenda mamografia anual a partir dos 40 anos para pacientes com risco normal. Indicações especiais são sintomatologia mamária, pré-operatório de cirurgias mamárias, controle das pacientes operadas. Já o Ministério da Saúde recomenda rastreamento bianual entre 50 e 74 anos, a partir de uma análise individualizada (BRASIL, 2010).

Em estudo comparativo dos métodos de triagem do câncer de mama: exame clínico das mamas junto com mamografia versus apenas exame clínico das mamas, com quase 90 mil mulheres canadenses com idade entre 40 e 59 anos, observou-se que a mamografia anual não apresenta redução da mortalidade além do exame físico (MILLER et al, 2014). Esse resultado, contudo, foi controverso e questionando, apontando-se que a mamografia era de baixa qualidade e não houve o devido cegamento no estudo (KOPANS, 2017).

Outro dado que serve de base contra as recomendações a triagem mamográfica, trata-se do sobrediagnóstico relacionado ao exame. O sobrediagnóstico é todo aquele diagnóstico no qual os achados não teriam repercussão clínica (sinais, sintomas e morte). Esses achados são tratados, podendo gerar dano emocional e físico a paciente, como cirurgia de retirada de mamas, exposição a quimioterapia e radioterapia. O sobrediagnóstico no câncer de mama é estimado entre 0% a 30% (mais frequentemente entre 1% a 10%), não havendo uma metodologia exata para o cálculo (MORRIS et al, 2015; MONTICCILO; HELVIE; HENDRICK, 2018; SEELY; ALHASSAN, 2018; WLSCH et al, 2016).

Também utilizada no rastreamento, a ultrassonografia é indicada para avaliação de nódulos palpáveis. Nesse exame, os nódulos malignos apresentam-se redondos ou lobulados, com contorno irregular, textura ecográfica hipocogênica heterogênea, ecos distais com sombra acústica central, atenuação elevada e hipervascularização (GOKHALE, 2009; JUORNO et al, 2018; KUBA et al, 2019; YUAN et al, 2018).

A sensibilidade do ultrassom apresenta um grande espectro de variação a depender da gravidade do quadro, do tipo de nódulo, do tamanho do nódulo e do grupo de risco. A variação é de 37% a 98%. A especificidade, por sua vez, é superior a 85% (BERG et al, 2012; CUIYING et al, 2018; GHAREKHANLOO HASELI; TORABIAN, 2018). Quando o ultrassom é combinado com a mamografia em teste de rastreamento, a sensibilidade é superior a 85% (OHUCHI et al, 2016).

A ressonância magnética é o mecanismo mais sensível para pacientes de alto risco, sendo recomendado para pacientes com mutação genética de BRCA1 e BRCA2. O diagnóstico se baseia no fato de tumores malignos serem mais vascularizados, recebendo realce mais rápido quando injetado o contraste (AKRAM et al, 2017; FEBRASGO, 2010; MENEZES et al, 2014; WANG, 2017). Esse método, contudo, não é indicado para triagem da população geral (FULLER; LEE; ELMORE, 2015). A especificidade é de 92% (IC95%, 89% a 94%) e a sensibilidade é avaliada em 70% (IC95%, 66% a 73%) (ZHANG; REN, 2017).

A biópsia é a melhor técnica para diagnóstico de câncer de mama e pode ser realizada com diferentes técnicas (AKRAM et al, 2017). A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é uma opção de baixo custo, com complicação extremamente baixa, utilizada após a mamografia, devido a chance de causar alterações inflamatórias que podem ser mal interpretadas (FEBRASGO, 2010; RIBEIRO, 2014). Outras técnicas incluem a biópsia por agulha central (que estrai uma área um pouco mais ampla do que a normalmente extraída pela PAAF), biópsia vácuo-assistida e a biópsia cirúrgica (AKRAM et al, 2017).

Apesar da grande investigação de biomarcadores como mecanismo de diagnóstico e não só de acompanhamento do câncer de mama, não há nenhum biomarcador ainda validado para fins diagnósticos (NOUNOU et al, 2015; SAUTER et al, 2017). Os biomarcadores por ora são indicados para avaliação do prognóstico e decisão clínica do tratamento (COLOMER et al, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neoplasia mamária maligna apresenta um grande espectro de sinais e sintomas, sendo uma das mais frequente em mulheres. Para prevenção da doença é fundamental que se adote educação em saúde e, por conseguinte, controle de fatores de risco modificáveis – esses já consagrados. É preciso incentivar a mudança dos hábitos de vida, combatendo-se o sobrepeso e obesidade, alcoolismo e sedentarismo. Devido à ausência de diretrizes claras e de evidência de benefícios dos métodos de triagem, a decisão de como acompanhar a saúde feminina e como triar deve ser feita de forma individualizada e resultar de consenso entre a paciente e o médico assistente.

REFERÊNCIAS

- AKRAM, M. et al. **Awareness and current knowledge of breast cancer.** Biological Research, v. 50, n. 1, p. 33, 2017.
- ATAOLLAHI, M.R. et al. **Breast cancer and associated factors: a review.** Journal of Medicine and Life, v. 8, p. 6-11, 2015.
- BERG, W.A. et al. **Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk.** JAMA, v. 307, n. 13, p.1394-1404, 2012.
- BERRYHILL, G.E.; TROTT, J.F.; HOVEY, R.C. **Mammary gland development--It's not just about estrogen.** Journal of Dairy Science, v. 99, n. 1, p. 875-883, 2016.
- BRASIL. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Rastreamento.** Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BURNSIDE, E.S. et al. **The ACR BI-RADS experience: learning from history.** Journal Of The American College Of Radiology, v. 6, n. 12, p.851-860, dez. 2009.
- COLOMER, R. et al. **Biomarkers in breast cancer:** A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. Clinical and Translational Oncology, v. 20, n. 7, p. 815-826, 2018.
- DALL, G.V.; BRITT, K.L. **Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk.** Frontiers Oncology, v. 7, p. 110, 2017.
- DUFFY, M.J.; SYNNOTT, N.C.; CROWN, J. **Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker.** Breast Cancer Research and Treatment, v. 170, n. 2, p. 213-219, jul. 2018.

ECONOMOPOULOU, P.; KAKLAMANI, V.G.; SIZIOPIKOU, K. **The role of cancer stem cells in breast cancer initiation and progression: potential cancer stem cell-directed therapies.** *Oncologist*, v. 17, n. 11, p. 1394-1401, 2012.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Manual de Orientação Mastologia.** São Paulo: FEBRASGO, 2010.

FENG, Y. et al. **Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis.** *Genes and Diseases*, v. 5, n. 2, p. 77-106, 2018.

FERLAY, J. et al. **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.** *International Journal of Cancer*, v. 127, n. 12, p. 2893-2917, dec. 2010.

FULLER, M.S.; LEE, C.I.; ELMORE, J.G. **Breast cancer screening: an evidence-based update.** *Medical Clinics Of North America*, v. 99, n. 3, p.451-468, 2015.

GHAREKHANLOO, F.; HASELI, M.M.; TORABIAN, S. **Value of Ultrasound in the Detection of Benign and Malignant Breast Diseases: A Diagnostic Accuracy Study.** *Oman Medical Journal*, v. 33, n. 5, p. 380-386, 2018.

GOKHALE, S. **Ultrasound characterization of breast masses.** *Indian Journal of Radiology and Imaging*, v. 19, n. 3, p. 242 – 247, 2009.

HERAMB, C. et al. **BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum - an update on mutation distribution in a large cancer genetics clinic in Norway.** *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, v. 16, p. 3, jan. 2018.

HUSZNO, J.; KOLOSZA, Z. **Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors.** *Molecular and Clinical Oncology*, v. 11, n. 2, p. 192-200, 2019.

JAVED, A.; LTEIF, A. **Development of the human breast.** *Seminars in Plastic Surgery*, v. 27, n. 1, p. 5-12, 2013.

JOURNO, G. et al. **Hyperechoic breast images: all that glitters is not gold!.** *Insights Imaging*, v. 9, n. 2, p. 199 – 209, 2018.

KAMIŃSKA, M. et al. **Breast cancer risk factors.** *Przegland Menopauzalny*, v. 14, n. 3, 2015.

KAUR, R.P. et al. **Role of p53 Gene in Breast Cancer: Focus on Mutation Spectrum and Therapeutic Strategies.** *Current Pharmaceutical Design*, v. 24, n. 30, p.3566-3575, 2018.

KEMP JACOBSEN, K. et al. **Comparing sensitivity and specificity of screening mammography in the United States and Denmark.** *Internacional Journal Of Cancer*, v. 137, n. 9, p. 2198-2207, 2015.

KONDOV, B. et al. **Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients.** *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, v. 6, n. 6, p. 961-967, 2018.

KOO, M.M. et al. **Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals:** Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology*, v. 48, p. 140-146, 2017.

KOPANS, D.B. **The Canadian National Breast Screening Studies are compromised and their results are unreliable.** They should not factor into decisions about breast cancer screening. *Breast Cancer Research And Treatment*, v. 165, n. 1, p.9-15, may 2017

KUBA, M.G. et al. **Hyperechoic malignancies of the breast: Underlying pathologic features correlating with this unusual appearance on ultrasound.** *The Breast Journal*, 2019. In press.

KUMAR, V. et al. **Robbins e Contran:** Bases patológica das doenças .8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LEE, E.Y.; MULLER, W.J. **Oncogenes and tumor suppressor genes.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 2, n. 10, p. a003236, 2010.

LI, C.Y. et al. **Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and enhanced magnetic resonance for breast nodules.** *The Journal of Biomedical Research*, v. 32, n. 3, p. 198-207, 2018.

LIU, Y. et al. **BRCA1/BRCA2 mutations in Japanese women with ductal carcinoma in situ.** *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, v. 7, n. 3. p. e493, mar. 2019.

LORD, S.J. et al. **Metastatic breast cancer incidence, site and survival in Australia, 2001-2016:** a population-based health record linkage study protocol. *BMJ Open*. v. 9, n. 2, p. e026414, 2019.

MEHRGOU, A.; AKOUCHEKIAN, M. **The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development.** *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, v. 30, p. 369, 2016.

MENEZES, G.L. et al. **Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives.** *World Journal of Clinical Oncology*, v. 5, n. 2, p. 61 -70, 2014.

MERCADO, C.L. **BI-RADS update.** *Radiologic Clinics Of North America*, v. 52, n. 3, p. 481-487, 2014.

MILLER, A.B. et al. **Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial.** *British Medical Journal*, v.348, p.366, 2014;348.

MONTICCILOLO, D.L.; HELVIE, M.A.; HENDRICK, R.E. **Current Issues in the Overdiagnosis and Overtreatment of Breast Cancer.** *American Journal Of Roentgenology*, v. 210, n. 2, p.285-291, fev. 2018

MORRIS, E. et al. **Implications of Overdiagnosis: Impact on Screening Mammography Practices.** *Population Health Management*, v. 18, n. 1, p. S3-S11, set. 2015. Suppl 1.

NOUNOU, M.I. et al. **Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies**. Breast Cancer: Basic and Clinical Research, v. 9, p. 17-34, 2015. Suppl 2.

OHUCHI, N. et al. **Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial**. Lancet, v. 387, n. 100016; p. 341-348, 2016.

OLIVEIRA, A.C. et al. **O câncer de mama, suas implicações e as considerações de enfermagem na dor**. 2009. Monografia (Bacharel em Enfermagem) – Governador Valadares, Universidade Vale do Rio Doce, 2009.

OZSOY, A. et al. **The Relationship Between Breast Cancer and Risk Factors: A Single-Center Study**. European Journal of Breast Health, v. 13, n.3, p. 145-149, 2017.

RAKHA, E.A. et al. **Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade**. Breast Cancer Research, v. 12, n. 4, p. 207, 2010.

RIBEIRO, J.I. **Carcinoma da mama: Estado-da-arte**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacéuticas) – Lisboa, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, 2014.

ROSA, L.M. **A mulher com câncer de mama...** 2011. Tese (Pós-graduação em Enfermagem) – Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina, 2011.

SALMERÓN-HERNÁNDEZ, Á. et al. **BCAS2 Enhances Carcinogenic Effects of Estrogen Receptor Alpha in Breast Cancer Cells**. International Journal of Molecular Sciences, v. 20, n. 4, p. 966, 2019.

SAUTER, E.R. **Reliable Biomarkers to Identify New and Recurrent Cancer**. European Journal Of Breast Health, v. 13, n. 4, p.162-167,2017

SCHUNEMANN JUNIOR, E.; SOUZA, R.T.; DÓRIA, M.T. **Anticoncepção hormonal e câncer de mama**. *Femina*, v.39, n.4, p. 231-235, abr. 2011.

SEELY, J.M.; ALHASSAN, T. **Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today?**. Current Oncology, v. 25, p. S115-S124; 2018. Suppl 1.

SHARMA, G.N. et al. **Various types and management of breast cancer: an overview**. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research, v. 1, n. 2, p. 109-126, 2010.

SMITH, R.A. et al. **Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening**. CA: Cancer Journal for Clinicians, v. 61, n. 1, p. 8 -30, jan.-feb. 2011.

SOUZA, S.L.O. **Avanços da terapia moderna no tratamento do câncer de mama**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) – Rio Verde, Universidade de Rio Verde, 2016.

SPAK, D.A. et al. **BI-RADS(®) fifth edition: A summary of changes.** Diagnostic And Interventional Imaging, v. 98, n. 3, p.179-190, mar. 2017.

SUN, Y.S. et al. **Risk Factors and Preventions of Breast Cancer.** International Journal of Biological Sciences, v. 13, n. 11, p. 1387-1397, 2017.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. **Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.** Annals of Internal Medicine, v. 151, n. 10, p. 716-726, nov. 2009.

VIEIRA, L.G.; MARTINS, G.F. Fisiologia da mama e papel dos hormônios na lactação. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 6, n. Especial, p. 1-11, 2018.

WANG, L. **Early Diagnosis of Breast Cancer.** Sensors (Basel), v. 17, n. 7, p. 1572, 2017.

WELCH, H.G. et al. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. New England Journal of Medicine, v. 375, n. 15, p. 1438-1447, oct. 2016.

XIAO, W. et al. **Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study.** Cancer Management and Research, v. 10, p. 5329-5338, 2018.

YUAN, W.H. et al. **Clinical and ultrasonographic features of male breast tumors: A retrospective analysis.** PLoS One, v. 13, n. 3, p. e0194651, 2018.

YUE, W. et al. **Effects of estrogen on breast cancer development: Role of estrogen receptor independent mechanisms.** International Journal of Cancer, v. 127, n. 8, p. 1748-1757, 2010.

ZEESHAN, M. et al. **Diagnostic Accuracy of Digital Mammography in the Detection of Breast Cancer.** Cureus, v. 10, n. 4, p. e2448, 2018.

ZHANG, Y; REN, H. **Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for breast cancer..** Journal of Cancer Research and Therapeutics. v.13, n.5, p. 862-868, 2017.