

UNIVERSIDADE DE RIO VERDE (UnirV)
FARMÁCIA

TALITA PEREIRA MARTINS

AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

RIO VERDE, GO
2016

TALITA PEREIRA MARTINS

AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

Monografia apresentada à Banca Examinadora do
Curso de Farmácia da Universidade de Rio Verde
(UniRV) como exigência parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Ms. Nilda Maria Alves

RIO VERDE, GO

2016

Ficha Catalográfica

M347a Martins, Talita Pereira.

Avanço no diagnóstico do câncer de mama / Talita Pereira Martins - 2016.
41f. : ils.

Orientadora: Prof^a. Ms. Nilda Maria Alves.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia,
Universidade de Rio Verde – UniRV - Campus Rio Verde, 2016.

Não inclui biografia.

Não inclui índice de tabelas e figuras.

1. Avanços na medicina. 2. Câncer de mama. 3. Diagnóstico. I. Título. II.
Autor. III. Orientador.

CDD: 615.84

Bibliotecária responsável: Izaura Ferreira Neta

TALITA PEREIRA MARTINS

AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

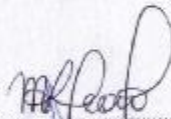
Monografia apresentada à Banca Examinadora do Curso de Farmácia da Universidade de Rio Verde (UniRV) como exigência parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Rio Verde, GO, 21 de Novembro de 2016.

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Ma Nilda Maria Alves
Universidade de Rio Verde (UniRV)



Prof.^a Ma Michelle Furquim Leão
Universidade de Rio Verde (UniRV)



Prof. Ms Hindenburg Cruvinel Guimaraes Costa
Universidade de Rio Verde (UniRV)

Dedico especialmente aos meus pais Sr. Valdivino e a Sra. Cleuza Maria, que me apoiaram e confiaram em mim em toda minha trajetória. Vocês foram meu alicerce, meu ponto de equilíbrio, tudo dedico a vocês. Essa conquista é mais de vocês do que minha. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente, a Deus por ter me dado essa oportunidade, por ter me sustentado até esse momento, por ter me dado força e ânimo nos momentos difíceis.

Agradeço a minha família, principalmente minha mãezinha e meu paizinho que sempre estiveram ao meu lado, me dando suporte, amor, carinho, o que foi fundamental para meu crescimento.

Agradeço minhas primas, tias, por sempre torcerem pelo meu sucesso e sempre estarem ao meu lado, por terem me dado animo para continuar a trajetória acadêmica mesmo quando o desânimo era mais forte.

Agradeço meu companheiro, namorado e amigo, que esteve ao meu lado tanto nos momentos de alegrias como tristezas, que limpou várias lágrimas que escorriam pelos meus olhos e me aguentou até esse momento.

Agradeço minha orientadora Prof^a. Ms. Nilda Maria, por ter me aceitado e por ter tido tanta paciente comigo, me guiado pelo caminho correto, e que me acolheu não só como orientadora, mas uma amiga, uma conselheira. Obrigada por cada orientação, por cada palavra.

Agradeço aos meus amigos e colegas de classe por terem me acolhido, por ter vivido momentos que nunca vou esquecer, pelo companheirismo de muitas risadas bobas e até mesmo por ter vivido momentos de desamino e tristezas, mas que juntos conseguimos superar e vencer.

Agradeço também as minhas amigas Ana Paula, Dinair e Thais, vocês foram mais que amigas, foram minhas irmãs. Obrigada pelo companheirismo, pelas risadas, pelas raivas, obrigada por vocês existirem na minha vida. Foram cinco anos de muita cumplicidade, respeito e carinho. Amo vocês

Agradeço a todos os professores pelos seus ensinamentos, pelos puxões de orelha. Vocês foram nossos mestres e com certeza nos proporcionaram vários momentos que jamais serão esquecidos.

Agradeço também ao Dr. Martúlio por ter confiado em mim e em vários momentos me incentivou e abriu várias portas que me fizeram mais fortes e me fizeram crescer como pessoa.

RESUMO

O índice de neoplasia mamária vem aumentando, segundo o Instituto Nacional de Câncer, estima-se que o câncer de mama está no topo entre as neoplasias que acometem as mulheres e levam a mortalidade tanto em países em desenvolvimento e os desenvolvidos, o que tem gerado grandes avanços nos diagnósticos cada vez mais preventivos na formação do tumor. Desta forma, teve-se como objetivo neste trabalho, demonstrar os principais avanços em pesquisas para diagnóstico precoce do câncer de mama. Sendo os principais avanços, exames como: PET-SCAN, Tomossíntese, Oncotype DX, MammaPrint, Biossensor, PAM 50, Sensor de DNA, Sensor da Proteína HER2, Molecular Breast Imaging, Elastografia Ultrassonográfica e os tradicionais como: Mamografia, Ultrassonografia e Ressonância. Esses exames de diagnóstico precoce auxiliam no tratamento da neoplasia mamária, pois se pode começar o tratamento mais adequado como: a quimioterapia, cirurgia ou radioterapia. Dado o exposto podemos afirmar que há um aumento progressivo no índice de câncer de mama, mas também podemos afirmar que estão surgindo cada vez mais, novos métodos para o diagnóstico do câncer de mama, que pela sua própria natureza, já funciona como tratamento e também alguns exames novos que ainda não são acessíveis para todos, mas que estão ajudando muitas mulheres na detecção do tumor precocemente. Os avanços são grandes, e isso vem apenas para um único intuito: a saúde e bem estar da mulher, obtenção de um diagnóstico preventivo para detecção precoce e assim buscar o melhor tratamento e melhor qualidade de vida da mulher e quem sabe, uma possível cura.

Palavras-chave: Avanços na Medicina. Câncer de mama. Diagnóstico.

ABSTRACT

The rate of breast neoplasms has been increasing. According to the National Cancer Institute, breast cancer is at the top of the neoplasms that affect women and lead to mortality in both developing and developed countries, which has generated great advances in preventive diagnoses. Thus, we aimed at demonstrating the main advances in research for the early diagnosis of breast cancer. The main advancements in exams are: PET-SCAN, Tomosynthesis, Oncotype DX, MammaPrint, Biosensor, PAM 50, DNA Sensor, HER2 Protein Sensor, Molecular Breast Imaging, Ultrasound Elastography and traditional Mammography, Ultrasonography and Resonance exams. This early diagnosis exams help in the treatment of breast neoplasm, since the most appropriate treatment can start, such as chemotherapy, surgery or radiotherapy. We can state that there is a progressive increase in the number of cases of breast cancer, but we can also affirm that new methods are emerging for the diagnosis of this disease, which by its very nature already functions as a treatment. In addition, some new tests are not yet accessible to everyone, but they are helping many women to detect the tumor early. The advances are great, and this comes only for one purpose: the health and well-being of women, obtaining a preventive diagnosis for early detection and thus seeking the best treatment and better quality of life of women and, perhaps, possible cure.

Key words: Advances in Medicine. Breast Cancer. Diagnosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	O CÂNCER DE MAMA	13
3	CARCINOGENESE MAMÁRIA	15
4	ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA	16
5	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICOS CONVENCIONAIS.....	19
5.1	MAMOGRAFIA	19
5.2	ULTRASSONOGRRAFIA	19
5.3	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	20
6	TIPOS DE CARCINOMA DE MAMA	22
7	TRATAMENTOS CONVENCIONAIS	23
7.1	QUIMIOTERAPIA	23
7.2	RADIOTERAPIA	24
7.3	CIRURGIA MAMÁRIA	24
8	AVANÇOS DA MEDICINA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEOPLASIA MAMÁRIA	26
8.1	PET-SCAN (TOMOGRRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS)	26
8.2	TOMOSSÍNTESE	27
8.3	ONCOTYPE DX	27
8.4	MAMMAPRINT	27
8.5	BIOSSENSOR	28
8.6	PAM 50 - PROSIGNA	28
8.7	SENSOR DE DNA	29
8.8	SENSOR QUE DETECTA NEOPLASIA MAMÁRIA INICIAL A PARTIR DA PROTEÍNA HER 2 (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2)	30
8.9	O MOLECULAR BREAST IMAGING (MBI)	31
8.10	ELASTOGRAFIA ULTRASSONOGRÁFICA	31
9	AVANÇOS NO TRATAMENTO DA NEOPLASIA MAMÁRIA.....	32
9.1	TRASTUZUMABE (HERCEPTIN ®)	32

9.2	PALBOCICLIB	32
10	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	33
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O índice de neoplasia mamária vem aumentando, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima que o câncer de mama esteja no topo entre as neoplasias que acometem as mulheres e levam a mortalidade tanto em países em desenvolvimento e os desenvolvidos.

A neoplasia mamária é uma doença muito invasiva e dolorosa, que trás muita tristeza tanto para o paciente como para os familiares. Ela é multifatorial, envolvendo fatores biológicos como: fatores endócrinos, estilo de vida, comportamento, vida reprodutiva. Sendo os fatores de risco que mais se destacados são: histórico familiar de câncer de mama, alta densidade do tecido mamário, álcool, falta de exercícios, uma boa alimentação, entre outros.

É uma doença que abala psicologicamente a mulher, pois podem surgir muitas mudanças no seu corpo, como por exemplo, a queda do cabelo, levando a paciente a ter uma baixa estima, além disso, o medo de ter recidivas é muito grande, se tem muitas dores, muitos desconfortos, muita ansiedade, ou seja, é uma doença desgastante.

Com números alarmantes tanto na mortalidade quanto na incidência da doença, tem-se o questionamento: estão surgindo somente novos tratamentos, ou também estão surgindo novas pesquisas de diagnostico precoce para essas mulheres que ainda não detectaram o tumor e lutam diariamente na prevenção de uma doença tão agressiva?

Mesmo com o avanço da medicina em tratamentos para Câncer de Mama (CA) o diagnóstico precoce é a melhor forma de prevenção secundária, assim podem-se identificar estágios iniciais da doença, levando a um melhor prognóstico e uma possível cura ou mesmo a uma melhor qualidade de vida da paciente.

O diagnóstico prévio facilita no conhecimento de qual tipo de câncer, em qual estágio se encontra, qual a próxima etapa a ser seguida, tudo isso para que se possa tomar as medidas mais apropriadas, seguras, eficazes ao paciente. São nos pequenos detalhes que se alcançam os melhores tratamentos.

Na detecção precoce existem duas estratégias: uma de rastreamento e a outra de diagnóstico precoce. Sendo o rastreamento exames simples feitos em pessoas saudas, para detecção de doenças em sua fase pré-clínica (assintomática). Mas esse rastreamento trás

resultados falso-positivos, por esse motivo é necessário realizar exames de diagnósticos mais específicos para descartar qualquer resultado falso-negativo

Já o diagnóstico precoce é formado pelo tripé: população alerta para os sinais e sintomas suspeitos de câncer fazendo o auto exame da mama mensal; profissionais de saúde capacitados para avaliação dos casos suspeitos; e sistemas e serviços de saúde preparados para garantir a confirmação diagnóstica oportuna, com qualidade e garantia da integralidade da assistência em toda a linha de cuidado.

Diante do exposto acima, com este trabalho teve-se como objetivo demonstrar os avanços em pesquisas no diagnóstico precoce do câncer de mama, além de demonstrar os já existentes, abordando assim os exames tradicionais de diagnóstico precoce como Auto Exame da Mama, Mamografia, Ultrassom, Ressonância, mas também os avanços que estão surgindo no diagnóstico para detecção do CA, já que o diagnóstico é fundamental para qual tratamento seguir.

2 O CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres conforme estimativa de 2016 do INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015). É uma doença agressiva, mas se diagnosticada precocemente a expectativa de tratamento e cura pode ter melhor resultado.

O câncer de mama pode ser definido como uma multiplicação exagerada de células epiteliais malignas que revestem os ductos ou lóbulos da mama. A neoplasia mamária é uma doença clonal, onde uma única célula modificada torna-se capaz de expressar todo potencial maligno (KASPER et al., 2016).

Sabe-se também que a neoplasia mamária poder ser uma doença não invasiva ou invasiva, porém não havendo metástase (migração por via sanguínea ou linfática para outras partes do organismo) por um longo período de tempo (KASPER et al., 2016).

As neoplasias mamárias têm influência em grande parte associada às mutações das células da linhagem germinativa, podendo associar com genes hereditários. A síndrome de Li-Fraumeni, caracterizada por mutações hereditárias do gene de supressão tumoral p53, mutações hereditárias no gene (PTEN), são exemplos (KASPER et al., 2016).

Há também o gene supressor de tumor, o BRCA1 (Breast Cancer Gene 1) CÂNCER TYPE1, identificado no locus cromossômico 17q21, sendo que esse gene codifica uma proteína, e o produto proteico funciona como fator de transcrição envolvido na reparação gênica. Uma mulher que herda esse gene tem grande probabilidade de ter câncer de mama. Outro gene que está relacionado à neoplasia mamária é o BRCA2 (Breast Cancer Gene 2) localizado no cromossomo 13q12. Há ainda o gene HER2 (Receptor 2 Human Epidermal Growth Factor), mas esse com maior expressão para neoplasia mamária, associado ao receptor do fator de crescimento epidérmico (KASPER et al., 2016).

Mesmo citando os diversos genes acima, não se sabe a real causa do câncer de mama, podendo classificar em dois pontos: os externos e internos ao organismo. As externas estão relacionadas ao meio ambiente, hábitos, costumes culturais, sociais e estilo de vida (alimentação, exercícios físicos, etc.). Já as causas internas estão relacionadas ao histórico familiar, presença dos genes citados acima BRCA1 e BRCA2 anormais, história reprodutiva tardia, menarca precoce, mulheres com proteína HER2 positiva (HOMSI, s/d).

Para promover o controle do câncer de mama, são essenciais ações intersetoriais, promovendo informações mais claras, consistentes e culturalmente apropriadas. As informações sobre os exames, como por exemplo, o auto-exame é de fundamental importância (HOMSI, s/d).

O diagnóstico precoce é de suma importância, pois atrás desse diagnóstico pode-se começar com o tratamento mais apropriado e eficaz e logo uma expectativa de vida melhor. Importante também ter consciência da doença, como ela age no organismo, cada etapa desde os exames de diagnóstica até o tratamento (SILVA; RIUL, 2012).

3 CARCINOGENESE MAMÁRIA

A carcinogênese, ou seja, a formação do câncer em si, geralmente leva algum tempo para se alastrar no organismo e dar origem ao tumor visível (FIGUEIREDO; MONTEIRO; FERREIRA, 2013).

As causas são desconhecidas, mas podem ser classificadas como: externas e internas ao organismo, estando uma relacionada à outra. As causas externas são consideradas as do ambiente, como hábitos, costumes sociais e culturais. Já as causas internas estão relacionadas com a genética (HOMSI, s.d.).

A carcinogênese até chegar à origem de um tumor passa por alguns estágios:

- Estágio de Inicialização: Esse é o primeiro estágio, onde as células irão sofrer algumas modificações em seus genes por alguns agentes carcinogênicos, porém ainda não há sinal de tumor.

- Estágio de Promoção: Neste estágio, as células vão continuar sofrendo modificações, sendo um processo lento e gradual.

- Estágio de Progressão: Neste estágio, as células começam a se multiplicar desordenadamente, onde surgirão as primeiras manifestações clínicas (RODRIGUES; SILVA; CARDOSO, 2016).

O carcinoma mamário inicia-se primeiramente na unidade ductal-lobular da mama, onde se origina células unicelulares alteradas, desconhecidas que não são identificadas pela defesa natural do organismo (BARROS; POMPEI; SILVEIRA, 2010).

Como citado por Figueiredo, Monteiro e Ferreira (2013, p. 985): “Os agentes carcinogênicos iniciadores mais conhecidos são: erros na duplicação gênica, agentes químicos, vírus e radiações”.

Os genes supressores mais importantes são: p53, BRCA-1 (Breast cancer gene 1) e BRCA- 2 (Breast cancer gene 2), ATM (Ataxia telangiectasia mutated) e CHEK-2 (dherin (epithelial) (FIGUEIREDO; MONTEIRO; FERREIRA, 2013).

O processo de carcinogênese é lento e gradativo, podendo demorar anos para o surgimento do tumor. Sendo que a partir da multiplicação descontrolada das células geneticamente modificadas, irá surgir o tumor.

4 ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

O estadiamento é importante no decorrer da descoberta da doença e início do tratamento, e através dele pode-se saber em qual estágio a doença está, e quais procedimentos devem ser tomados para melhor tratamento (CORREIA et al., 2011).

O sistema de classificação dos tumores malignos (T: tumor, N: linfonodo, M: metástase) classifica os tumores, usando três critérios: o próprio tumor, os linfonodos regionais ao redor do tumor, e se o tumor se espalhou para outras partes do corpo (CORREIA et al., 2011).

TNM é abreviatura de tumor (T), linfonodo (N) e metástase (M):

T – Indica o tamanho do tumor primário e se disseminou para outras áreas.

N – Descreve se existe disseminação da doença para os linfonodos regionais ou se há evidência de metástase em trânsito.

M – Indica se existe presença de metástase em outras partes do corpo.

Tumor – Pelo sistema TNM, o T acompanhado de um número (0 a 4) é usado para descrever o tumor primário, particularmente o seu tamanho. Pode também ser atribuída uma letra minúscula “a” ou “b” com base na ulceração e taxa mitótica.

Linfonodo – O N no sistema TNM representa os linfonodos regionais, e também é atribuída a ele um número (0 a 3), que indica se a doença disseminou para os gânglios linfáticos. Pode também ser atribuída uma letra minúsculas “a”, “b”, ou “c”, conforme descrito abaixo.

Metástase – O M no sistema TNM indica se a doença se espalhou para partes do corpo.

Tumor Primário (T)

TX - O tumor principal não pode ser avaliado.

T0 - Nenhum sinal de tumor foi detectado.

TIS - Carcinoma in situ.

T1 - O tumor tem até 2 cm de diâmetro.

T2 - O tumor tem entre 2 cm-5cm de diâmetro.

T3 - O tumor tem mais de 5 cm de diâmetro.

T4 - O tumor tem qualquer tamanho e invadiu o tórax ou a pele.

Linfonodos Regionais (N)

NX - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0 - Os linfonodos próximos estão livres.

N1 - O tumor se espalhou para 1 ou 3 linfonodos axilares e/ou linfonodos mamários internos.

N3 - Qualquer um dos seguintes:

N3a - O tumor se espalhou para 10 ou mais linfonodos axilares, com pelo menos uma área da doença maior do que 2 mm, ou o tumor se espalhou para os gânglios linfáticos claviculares, com pelo menos uma área maior do que 2 mm.

N3b - O tumor é encontrado em, pelo menos um linfonodo axilar e atingiu os linfonodos torácicos internos, ou se espalhou para 4 ou mais linfonodos axilares e pequenas quantidades do tumor são encontradas nos linfonodos mamários internos.

N3c - O tumor se espalhou se espalhou para linfonodos claviculares, com pelo menos uma área maior do que 2 mm.

Metástase a distância (M)

M0 - Ausência de metástases à distância.

M1 - Metástase à distância.

Estágios do Câncer

Estágio 0 - Tis, N0, M0.

Estágio IA - T1, N0, M0

Estágio IB - T0 ou T1, Nmi, M0.

Estágio IIA - T0 ou T1, N1 (mas, não N1M1), M0; T2, N0, M0.

Estágio IIB - T2, N1, M0; T3, N0, M0.

Estágio IIIA - T0 a T2, N2, M0; T3, N1 ou N2, M0.

Estágio IIIB - T4, N0 a N2, M0.

Estágio IIIC - Qualquer T, N3, M0.

Estágio IV- Qualquer T, qualquer N, M1 (GURGEL, 2011).

5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICOS CONVENCIONAIS

O diagnóstico precoce da neoplasia mamária é muito importante, pois através dele pode-se iniciar o tratamento mais adequado e preciso, fazendo se necessário os exames de imagem como um método presuntivo (ASSIS; MAMEDE, 2016).

Os exames para diagnósticos das neoplasias mamárias mais comuns são: Auto Exame da Mama, Mamografia, Ultrassonografia, Cintilografia e Ressonância (FIALHO et al., 2011).

5.1 MAMOGRAFIA

O método de imagem mais conhecido para diagnóstico de neoplasias mamárias é a mamografia. Um exame radiológico que geralmente é indicado para mulher acima de 35 anos, que permite a identificação de alterações que não foram detectadas no auto-exame da mama (SILVA; RIUL, 2012).

A mamografia possui dois tipos, a formada pelo conjunto filme-écran e a mamografia digital, sendo o que diferencia as duas são os tipos de filme de cada uma, sendo a segunda por receptores digitais por isso mamografia digital (CHALA; BARROS, 2007)

O resultado da mamografia depende de muitos fatores. Entre eles, o mais importante é a densidade da mama. Sendo que, quando a mama está menos densa a mamografia é mais sensível e melhor é o resultado em comparação com uma mama densa (CHALA; BARROS, 2007).

Como a mamografia consegue detectar lesões iniciais, para mulheres assintomáticas e para mulheres sintomáticas se consegue detectar lesões suspeitas, a expectativa de vida da mulher aumenta muito, diminuindo assim muito o índice de mortalidade por conta da neoplasia mamária (SANTOS; CHUBACI, 2011).

5.2 ULTRASSONOGRAFIA

A ultrassonografia também é um método tradicional e que complementa o exame citado acima da mamografia, para resultados anormais das mamografias em mulheres com mamas densas (NASTRI; MARTINS; LENHARTE, 2011).

É um exame simples, indolor, acessível, sem limitação de idade, e com imagens que não utilizam radiação ionizante ou contraste, por esses e outros motivos vem ganhando cada dia mais espaço (VASCONCELOS et al., 2011).

A ultrassonografia vem sendo utilizada para a verificação e diferenciação de lesões benignas ou malignas. Sendo um método muito eficaz para distinções de lesões líquidas ou sólidas em mulheres com mamas densas (FIALHO et al., 2011).

Não é um exame indicado para rastreamento primário na detecção da neoplasia mamária, pois possui alta taxa de variabilidade da taxa de falso-negativo. Sendo sua limitação como método primário de rastreamento no câncer de mama está diretamente relacionado ao profissional que irá realizar o exame e o aparelho (FIALHO et al., 2011).

Esse exame geralmente é indicado para mulheres com idade inferior a 50 anos, com alguma suspeita e que a densidade da mama é maior, com isso facilitando o diagnóstico precoce da doença (NASCIMENTO; SILVA; MACIEL, 2009).

5.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Além da mamografia e da ultrassonografia outro exame muito utilizado para diagnóstico precoce da neoplasia mamária é a ressonância. Ela permite através do uso do contraste paramagnético visualizar a vascularização de lesões (MARQUES et al., 2011).

O exame apresenta uma maior sensibilidade que os anteriores (94% a 99%), porém há variação de especificidade (37% a 86%), sendo que a ressonância permite o estudo de vascularização das lesões, mediante a administração intravenosa de contraste paramagnético (MARQUES et al., 2011).

A ressonância magnética é um exame realmente bem preciso, porém, de alto custo, o que impossibilita o acesso para todos, tornando ele um exame limitado (NASTRI; MARTINS; LENHARTE, 2011).

Através da ressonância magnética é possível obter resultados satisfatórios para o tratamento do câncer de mama, isso porque ele possibilita verificar de forma eficaz detalhes com a estrutura morfológica, as áreas anatômicas adjacentes ao tumor e o tamanho do mesmo (NASCIMENTO; PITTA; RÊGO, 2015).

Apesar de a ressonância magnética disponibilizar resultados eficazes, deve-se ter cautela ao utilizá-la como método de tratamento em mulheres que apresentam desenvolvimento de câncer de mama multicêntrico, pois de acordo com a literatura pode haver casos falso-positivo utilizando esse método de análise nesse quadro clínico devido ao processo de impregnação de tecidos mamários não-neoplásicos pelo uso do contraste magnético no procedimento (NASCIMENTO; PITTA; RÊGO, 2015).

6 TIPOS DE CARCINOMA DE MAMA

Os tipos de carcinomas são: Carcinoma *in situ*, carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobular *in situ*, carcinoma ductal invasivo e carcinoma lobular invasivo (SILVA, 2015).

O carcinoma não invasivo ou *in situ* é o primeiro estágio do câncer, onde as células estão somente na primeira camada do tecido, onde ainda não houve a multiplicação para outros tecidos celulares e são classificados em carcinoma ductal *in situ* e carcinoma lobular *in situ* (FUZIMOTO; OLIVEIRA; MACHADO, 2012).

Diferentemente do carcinoma *in situ*, o carcinoma invasivo ele se espalha para outras camadas celulares, onde vão cair na corrente sanguínea ou linfática, se disseminando para outras partes do corpo (FUZIMOTO; OLIVEIRA; MACHADO, 2012).

O carcinoma ductal *in situ* tem origem na unidade terminal ducto-lobular, não invadindo a membrana basal, que engloba um grupo variado de lesões malignas, sendo considerado também um pré-invasivo podendo se tornar um carcinoma invasivo (GADELHA et al., 2013).

O carcinoma é dividido em três graus: baixo, intermediário e alto. Mesmo tendo essa divisão pode-se achar mais de dois graus em um mesmo espaço ductal (OSÓRIO, 2013).

O carcinoma lobular *in situ* está localizado na mama contra lateral (oposta) que deve ser acompanhado com exames periódicos. Tem-se o mesmo prognóstico que o carcinoma ductal invasivo, quando comparado as estágios clínicos (ALVERENGA, s.d).

O carcinoma ductal invasivo é o maior grupo dos carcinomas invasivos da mama, sendo visualizados na ultrassonografia (MEDEIROS et al., 2016).

Pode acometer outros tecidos e se espalhar por via venosa e linfática. São divididos em subtipos: Carcinoma lobular, Carcinoma medular, Carcinoma mucinoso, Carcinoma papilífero, Carcinoma cribiforme. Esse carcinoma pode ser detectado através da imunohistoquímica quanto a presença e quantidade de receptores de estrógeno e progesterona. (SANTANA; BORGES, 2015)

7 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

Existem três formas tradicionais para o tratamento do câncer de mama: a quimioterapia, a cirurgia e a radioterapia. Sendo que a utilização de cada um varia conforme a indicação médica (GADELHA et al., 2015).

7.1 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia é a forma de tratamento sistêmico que utiliza um ou mais medicamentos denominados quimioterápicos, sendo eles quimioterápicos propriamente ditos, hormonioterápico, bioterápico e alvoterápicos. Podendo ser administrados continuamente ou a intervalos variados dependendo de cada prescrição médica (GADELHA et al., 2015).

- Hormonioterapia: Esse tratamento consiste no uso de substâncias semelhantes ou inibidoras de hormônios. Seu uso pode ser de longa, diária ou cíclica duração. Ex: tamoxifeno, megestrol, inibidores da aromatase (Ex: anastrozole, letrozole e exemastane).

- Bioterápico: Esse tratamento usa medicamentos que no começo foram classificados como substâncias naturais do corpo humano. Ex: Interferons, interleucinas e anticorpos monoclonais. Sendo este ultimo mais seletivo, pois se assemelha aos alvoterápicos.

- Alvoterápico: Esse tratamento usa substâncias que atua mais seletivamente em alvos moleculares ou enzimáticos específicos. Ex: Trastuzumabe (GADELHA et al., 2015).

As principais classes de medicamentos utilizados na quimioterapia oncológica são:

- Agentes alquilantes: Essa classe de fármacos se liga ao DNA causando a quebra da cadeia promovendo a apoptose das células. Ex: Ciclofosfamida, Lomustina e Cisplatina.

- Agentes antimetabólicos: Esses fármacos bloqueiam a síntese de DNA, com isso as enzimas necessárias para esses processos são bloqueadas. Eles participam na fase S do ciclo celular. Ex: Metrotexato, Fluorouracil, Citarabina, Mercaptopurina.

- Antibióticos citotóxicos: Eles inibem a síntese de DNA ao intervirem nas enzimas envolvidas no processo, ou através da formação de uma agente alquilante. Ex: doxorubicina, bleomicina, dactnomicina e mitomicina.

- Derivados de vegetais: Essa classe age sobre a enzima topoisomerase, ou se ligam a tubulina ou aos microtúbulos, com isso ocorre a inibição da mitose ou a formação do DNA. Atuam na formação do fuso mitótico interferindo durante a fase M. Ex: vincristina, etoposida, paclitaxel e irinotecano (BRANDÃO et al., 2010).

7.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia é utilizada como um tratamento local adjuvante no câncer de mama, com o intuito de evitar recidivas locais após o procedimento cirúrgico (HADDAD, 2011).

A radioterapia tem como prioridade destruir células tumorais com feixes de irradiação ionizante. Cada paciente possui uma dosagem de radiação dependendo do peso, altura, assim se faz uma pré-cálculo e aplica-se no local onde o tecido engloba todo o tumor, buscando atingir o máximo de células tumorais, sem que se agredam as células normais do tecido (RODRIGUES, 2012).

Com o procedimento de radioterapia pode-se ter um fim curativo, remissivo, profilático, paliativo e ablativo, possibilitando uma expectativa de qualidade de vida e um aumento da sobrevida (RODRIGUES, 2012).

A cirurgia para retirada da mama remove todo o tumor que estava localizado na mama e nos linfonodos regionais, porém pode ocorrer que depósitos residuais não perceptíveis possam estar localizados tanto localmente ou em sítios distantes, sendo assim se utiliza a radioterapia para que não haja recidiva (HADDAD, 2011).

7.3 CIRURGIA MAMÁRIA

Como existem vários tipos de tumores, logo também existem vários tipos de cirurgias mamárias. São elas:

- Mastectomia: A mastectomia é um procedimento cirúrgico que pode ser restrita apenas ao tumor, ou podem ser retirados tecidos circundantes ao tumor ou até a própria retirada da mama total, isso dependendo de cada caso clínico (ARAÚJO, 2013).

- Mastectomia conservadora: Esta cirurgia tem o princípio da retirada do tumor circundada por margem de tecido sadio, seguida de radioterapia (GEBRIM et al., 2010).

- Tumorectomia: Consiste na retirada do tumor com margens de tecido circunjantes, não tendo a necessidade de retirada do músculo peitoral maior ou pele, indicados em tumores até 1,5cm (ALMEIDA, 2008).

- Quadrantectomia: Consiste na retirada do quadrante mamário correspondente ao tumor, incluindo a pele e o músculo peitoral maior (TIEZZE, 2007).

- Mastectomia Radical: Consiste na retirada total da glândula mamária, juntamente com os nódulos linfáticos axilares e também o revestimento acima do grande peitoral (SEQUEIRA, 2014).

- Mastectomia Radical Modificada: Consiste na remoção da mama e esvaziamento axilar radical, porém neste procedimento a preservação do músculo peitoral maior (CASTRO FILHA et al., 2016).

- Mastectomia Simples: Consiste na remoção de toda a mama preservando o sistema linfático e dos músculos peitoral maior e menor (CASTRO FILHA et al., 2016).

- Mastectomia Total: Retirada de toda a mama e mamilo.

- Mastectomia Subcutânea: Consiste na remoção da mama, porém a preservação da pele e do complexo aoréolo-papilar (CAMPOS; LIMA; CUPERSCHMID, 2016).

- Linfonodo sentinela: O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do tumor primário, sendo assim considerado o primeiro a receber células metastáticas. Ocasionalmente existe mais de um linfonodo sentinela. Se ele se mostra invadido, indica que outros linfonodos da cadeia também podem estar. Se não, é improvável que os outros linfonodos o estejam. Ou seja, o linfonodo sentinela é impalpável e a sua pesquisa busca a evitar o esvaziamento linfático desnecessário. (DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA/SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE – DAE/SAS/MS, s.d.).

O procedimento é feito antes da cirurgia mamária, pela aplicação de uma injeção de corantes vitais ou radiofármacos. Assim, no dia da cirurgia mamária pelo procedimento de linfocintilografia ou detector portátil de irradiação. Esse exame é para verificar presença de metástase e também para que não haja o esvaziamento incorreto da axila. Portanto, se no exame detectar células malignas retira-se todos os outros linfonodos comprometidos, caso não se localize, não há necessidade de esvaziamento axilar. (DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA/SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE – DAE/SAS/MS, s.d.).

8 AVANÇOS DA MEDICINA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEOPLASIA MAMÁRIA

A medicina tem avançado tanto no tratamento do câncer de mama, quanto no seu diagnóstico precoce, que também pode ser considerado como um tipo de tratamento, pois com o diagnóstico precoce pode se tomar medidas mais rápidas para o início do tratamento e assim melhorar a qualidade de vida do paciente. Dentre os diagnósticos precoces, estão:

8.1 PET-SCAN (TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS)

A tomografia por emissão de pósitrons, também denominada PET-CT vem ganhado espaço como um exame de diagnóstico para a neoplasia mamária. Sendo um exame que utiliza um radiofármaco F-flúor-2-deoxi-D-glicose (F-FDG) que mostra alterações relacionadas ao metabolismo da glicose em várias partes do corpo sendo que cada parte possui sua concentração (BITENCOURT et al., 2014).

A tomografia por emissão de pósitrons utiliza radiotraçadores para identificar e quantificar processos celulares e moleculares de forma não invasiva. O F-FDG é um análogo a glicose que é aderida nas células cancerígenas através de proteínas transmembranosas, facilitadora do transporte da glicose. Sendo que como o metabolismo das células cancerígenas aumenta em comparação as células normais o radiotraçador acumula-se nessas células onde vão ser geradas as imagens e detectado o tumor pelo exame PET (CASTRO et al., 2012).

O PET é um exame muito importante na detecção de metástase à distância, recorrência e avaliação de resposta terapêutica. Contudo para diagnósticos de neoplasias mamárias primárias tem valor limitado no diagnóstico quando comparado aos métodos de imagens (BITENCOURT et al., 2014).

Sua limitação está relacionada com a baixa resolução espacial do PET, sendo de difícil identificação em lesões menores que 10 mm, a sensibilidade é de 25% comparada a 84% para tumores entre 10 a 20 mm (BITENCOURT et al., 2014).

8.2 TOMOSSÍNTESE

A tomossíntese é um avanço da mamografia, também conhecida como Mamografia 3D, ela é feita por imagens reconstruídas a partir de projeções bidimensionais com várias imagens da mama com diferentes ângulos. É um exame com resolução da imagem melhorada que trás mais segurança na interpretação do exame (MACHADO et al., 2015).

Nesse procedimento, não há necessidade de forte compressão da mama, apenas a imobilização para não haver nenhum tipo de movimento, além disso, como é um exame tridimensional, não há a necessidade de pedir outros exames complementares o que também diminui o custo para os pacientes (RIBEIRO, 2016).

8.3 ONCOTYPE DX

Este exame é usado para auxiliar no diagnóstico e tratamento da neoplasia mamária através de triagem genética (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

Este teste é feito com células tumorais parafinizadas em formalina, pela reação de cadeia de polimerase por transcrição reversa em tempo real. Sendo que este avalia 16 genes relacionados ao câncer de mama, e o resultado é informado em score de recorrência, sendo sua variante entre as taxas de 0 a 100 para cada paciente. A classificação é: baixo risco (score < 180), intermediário (score entre 18 e 30) e avançado (score $\geq$ 31). Sua utilização é grande nas clínicas (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

É um teste que calcula o risco de reincidência tumoral em estágios iniciais, com receptor tumoral positivo. Além de analisar também a recorrência de carcinoma ductal *in situ* ou chance de aparecimento de outro câncer invasivo se desenvolver na mesma mama (NASCIMENTO; PITTA; RÊGO, 2015).

8.4 MAMMAPRINT

O teste é uma das quatro plataformas que estuda a genética de tumores de mama, utilizando a tecnologia dos microarranjos gênicos. Também se utiliza células tumorais para análise, sendo este um teste que analisa 70 genes da neoplasia (QUINTÁNS, 2016).

É um teste que determina qual a gravidade do tumor da mama. É um exame que revela com precisão em qual estágio o tumor encontra-se para assim entrar com o tratamento adequado (CÉSAR et al., 2012).

O teste é feito em tecido fresco de tumor e colocado em um conservante de mRNA (RNA mensageiro) e mandado para laboratório para realizar os testes histológico de coloração para verificar se existe o tumor no tecido (CÉSAR et al., 2012).

No caso do teste para tumor de mama utiliza-se a técnica chip microarray. Trata-se de uma pequena superfície sólida dividida em várias minúsculas grades. Onde em cada grade possui um DNA (Ácido desoxirribonucleico) específico com gene do tumor mamário. Assim somente o RNA (Ácido Ribonucleico) desse gene particular pode se ligar a essa grade particular. Essa tecnologia permite estudar a atividade de vários genes simultaneamente (CÉSAR et al., 2012).

8.5 BIOSSENSOR

Este exame é um avanço na medicina também. É um teste que quando passado o aparelho na pessoa, ele gera um sinal mensurável, que identifica no paciente um marcador ativo do câncer. Assim, a um diagnóstico precoce onde o paciente pode começar o tratamento o mais rápido possível, onde terá com maior eficácia o resultado do tratamento e também pode gerar uma melhor qualidade de vida a pessoa, pois os resultados falsos positivos serão descartados (NASCIMENTO; PITTA; RÊGO, 2015).

8.6 PAM 50 – PROSIGNA

O teste genômico Prosigna (Nanostring, Technologies, Inc., Seattle) também é muito importante para diagnóstico precoce da neoplasia mamária. Ele investiga 50 tipos de genes, onde oito são normalizadores, seis controles positivos e oito controles negativos da reação (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

Sendo que o RNA (Ácido ribonucleico) é isolado de tecidos frescos ou em parafina, e consiste na mensuração por hibridização específica das regiões de cada gene analisado, e seu resultado é dado por risk of recurrence score (ROR) onde os valores fornecidos estão entre zero a 100. A partir desses valores ha três divisões: modelo por coeficiente do COX

(Ciclooxigenase), que inclui teste estatístico de Pearson; score de proliferação e tamanho do tumor representando agressividade histopatológica (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

Esse teste é classificado em baixa, intermediária e alta determinando o risco de recorrência após dez anos de diagnostico (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

8.7 SENSOR DE DNA

Foi desenvolvido um sensor de DNA (genossensor) que detecta a mutação 68_69 del que está relacionada a predisposição à neoplasia mamária, utilizando eletrodos de ouro e técnica de impedância eletroquímica para a detecção dessa mutação (RIBOVSKI, 2015).

Ocorre a hibridização de duas fitas de DNA, pelo reconhecimento de pares de bases e ligações por interações de hidrogênio, duas interações entre adenina e timina e três entre citosina e guanina. Havendo a detecção eletroquímica por envolver o monitoramento de variações de resistência na superfície do eletrodo ou de respostas de corrente. Os sensores de DNA podem ter um marcador associado, por exemplo, a um marcador enzimático, fosforescente ou nano-particulado. Contudo podem ocorrer alterações nas propriedades de ligação, por associar um marcador a uma biomolécula. Além disso, o uso de marcadores tende a elevar os custos de desenvolvimento do sensor. Por isso, sensores livres de marcadores, estão sendo preferencialmente escolhidos para estudos de genossensores (RIBOVSKI, 2015).

A espectroscopia de impedância eletroquímica é utilizada como técnica de leitura das variações de propriedades eletroquímica na interface do eletrodo, um genossensor para mutação c.68_69del (185 del AG) no gene BRCA1, como fator importante ao aparecimento da neoplasia mamária. Também houve a detecção da deleção de duas bases, uma adenina e uma guanina, ou timina e citosina para a fita complementar (RIBOVSKI, 2015).

Foi verificado a imobilização de HS-ssDNA (Sequência de captura) na superfície do eletrodo com a análise da verificação na resistência de transferência de carga (R_p) entre o eletrodo de ouro e o imerso em solução de HS-ssDNA, sendo a transferência de carga representada pelo diâmetro de semicírculo (RIBOVSKI, 2015).

Logo em seguida foi verificado o comportamento do eletrodo, após imersão em solução de 2-ME (2-mercaptoetanol) 1,0 mmol L, havendo um aumento considerável na transferência de carga, pois houve formação de uma camada mista recobrendo a superfície do

eletrodo após a absorção do 2-mercaptoetanol, assim houve o aumento da resistência com consequente redução da transferência de elétrons (RIBOVSKI, 2015).

E para verificar a seletividade do sensor, fez-se um estudo de complementariedade com a sequência que não contém a mutação. Houve a diferença entre a sequência mutante e a não-mutante pela deleção de um par de bases adenina e guanina ou o complemento timina e citosina, e o sensor foi capaz de detectar essa diferença (RIBOVSKI, 2015).

Assim, o sensor de DNA de hibridização tem a capacidade detectar a predisposição a neoplasia mamaria, com o uso da espectroscopia de impedância eletroquímica, o genossensor diferencia apenas dois nucleotídeos equivalentes a deleção da adenina e guanina ou complemento da tirosina e citosina (RIBOVSKI, 2015).

8.8 SENSOR QUE DETECTA NEOPLASIA MAMARIA INICIAL A PARTIR DA PROTEÍNA HER2 (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2)

A proteína HER2 é um importante biomarcador tumoral, assim quando está em quantidades anormais entre 25% a 30% pode relatar neoplasia mamária. Estudos revelam que antes de o tumor se alojar no tecido há o aumento nos valores da proteína de 12 nano gramas por mililitros, até chegar a 15 nano gramas por mililitros (ANUNCIAÇÃO, 2015).

Esse biossensor é composto a base de grafeno modificado com nanopartículas de ouro, onde possui anticorpos, proteínas que foram produzidas no sistema imunológico para identificar e neutralizar bactérias, vírus ou células tumorais que se encontram no receptor do protótipo (ANUNCIAÇÃO, 2015).

Esse biossensor como dito acima possui uma folha de grafeno com nanopartículas de ouro imobilizadas, e os anticorpos tumorais também foram fixados nessa folha, com isso as proteínas HER2 são reconhecidas pelos anticorpos havendo alterações de valores na condutividade (ANUNCIAÇÃO, 2015).

Assim é um método ultrasensível, facilitando o diagnóstico precoce do câncer de mama, com isso podendo já receber tratamento alvo específico com trastuzumab (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2013).

8.9 O MOLECULAR BREAST IMAGING (MBI)

Trata-se de uma tecnologia de diagnóstico por imagem molecular. É um aparelho que consegue captar sinais microscópicos de tumores. Para se fazer o procedimento é injetado uma substância radioativa no paciente, e esse líquido é absorvido nas células tumorais, com isso tem maior percepção da imagem. É um exame que se faz antes dos primeiros sinais e sintomas aparecerem utilizando realmente como um método de prevenção (NASCIMENTO; PITTA; RÊGO, 2015)

8.10 ELASTOGRAFIA ULTRASSONOGRÁFICA

A elastografia consiste em um software que se acopla ao aparelho de ultrassonografia convencional, onde através dele se verifica e diferencia diversos tipos de tecidos presentes na amostra da ultrassom variando sua compressibilidade, sendo que as células malignas são mais compressíveis do que as benignas (FLEURY, 2009).

Têm-se duas linhas de utilização desse diagnóstico, uma referente à avaliação das dimensões do nódulo antes e após compressão exercida sobre a área, sendo que as regiões mais macias se tornam claras e as lesões mais rígidas e mais escuras através do software. A outra linha atua sobre a rigidez dos tecidos, onde o software transmite variados espectros de cores aos tecidos conforme a rigidez, assim varia as cores de vermelho onde são as regiões macias, verde para os tecidos intermediários, e azul escuro para tecidos rígidos (FLEURY, 2009).

9 AVANÇOS NO TRATAMENTO DA NEOPLASIA MAMÁRIA

9.1 TRASTUZUMABE (HERCEPTIN®)

Trata-se de uma terapia monoclonal em que estes anticorpos têm a função de ligar-se à porção extracelular do receptor do fator de crescimento epidermoide humano (HER-2) para o fator de crescimento epidérmico (EGF). Este anticorpo apresenta um crescente papel no tratamento do câncer de mama, pois como a amplificação destes receptores está relacionada a um pior prognóstico em tumores malignos da mama, o objetivo deste anticorpo é inativar tais receptores de forma a melhorar a resposta terapêutica, tanto em tratamentos isolados com o trastuzumab ou em associação à quimioterapia convencional. O mesmo é aplicado com sucesso no câncer mamário metastático bem como no câncer mamário em estágios iniciais. (CORDEIRO et al., 2014)

9.2 PALBOCICLIB

Medicamento via oral lançado pela FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos, ele é um inibidor seletivo de quinase dependente de ciclina (CDK4 e 6). Ele inibe a proliferação celular do receptor de estrogênio (RE) celular e a síntese de DNA por prevenção da progressão do ciclo celular da fase G1 para fase S. Então vai ocorrer a regressão do tumor e uma redução líquida no tamanho do tumor. Os inibidores CDK4 são eficazes em tumores com amplificação do gene e a sobre expressão de ciclina D1 que é comum no cancro da mama RE positivo. Ele age sinergicamente com tamoxifeno em RE positivo (RIBEIRO, 2014).

10 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O tipo de pesquisa abordada foi uma revisão bibliográfica. Sendo realizada uma revisão na literatura e em bancos de dados disponíveis em busca de textos e artigos que tratem do tema. Livros clássicos da área também foram utilizados.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dado o exposto, podemos afirmar que há um aumento progressivo no índice de câncer de mama, mas também podemos afirmar que estão surgindo cada vez mais novos métodos para o diagnóstico do câncer de mama, que pela sua própria natureza, já funciona como tratamento e também alguns exames novos que ainda não são acessíveis para todos, mas que estão ajudando muitas mulheres na detecção do tumor precocemente.

Os avanços são grandes, e isso vem apenas para um único intuito: a saúde e bem estar da mulher, obtenção de um diagnóstico preventivo para detecção precoce e assim buscar o melhor tratamento e melhor qualidade de vida da mulher e provavelmente, uma provável cura.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. dos P. *A cinesioterapia em paciente pós-mastectomizada*. 2008. 56f. Monografia (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <http://www.uva.br/sites/all/themes/uva/files/pdf/a_cinesiologia_em_paciente_pos_mastectomizada.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2016.
- ALVERENGA, M. Diagnóstico Histológico do Câncer da Mama (Fatores Anatomopatológicos de Valor Prognóstico do Carcinoma da Mama), [S.n.: S.l.: S.d.]. Disponível em: <<http://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/oncologi/livro2/cap/cap07.htm>>. Acesso em: 16 mai. 2016.
- ANUNCIAÇÃO, S. Sensor Detecta Estágio Inicial (e Invisível) do Câncer de Mama. *Jornal Unicamp*, Campinas, 26-29 nov. 2015. Disponível em: <http://www.unicamp.br/unicamp/sites/default/files/jornal/paginas/ju_644_paginacor_04_web_0.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2016.
- ARAÚJO, T. S. O. de. *Câncer de mama: Estado Psicológico e Sexualidade de Mulheres Mastectomizadas*. 2013. 19f. Pré-Projeto de pesquisa (Graduação de Enfermagem) - Universidade do Estado de Mato Grosso, Cáceres, 2013. Disponível em: <http://portal.unemat.br/media/oldfiles/enfermagem/docs/2014/projetos_tcc2013_2/prejeto_tc_c_telma.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2016.
- ASSIS, C. F.; MAMEDE, M. A mamografia e seus desafios: Fatores socioeducacionais associados ao diagnóstico tardio do câncer de mama. *Iniciação Científica CESUMAR*, Minas Gerais, v. 18, n. 1, p. 63-72, jan./jun. 2016. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/iccesumar/article/view/4544/pdf>>. Acesso em: 03 jun. 2016.
- BARROS, A. C. S. D.; POMPEI, L. de M.; SILVEIRA, J. B. M. da. *Manual de Orientação Mastologia*. São Paulo: FEBRASGO, 2010. 216 p. Disponível em: <<http://professor.pucgoias.edu.br/SiteDocente/admin/arquivosUpload/13162/material/MASTOLOGIA%20-%20FEBRASGO%202010.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2016.
- BITENCOURT, A. G. V. et al. Correlação entre resultado do PET/CT e achados histológicos e imuno-histoquímicos em carcinomas mamários, *Revista Radiologia Brasileira*, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 67-73, mar./abr. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rb/v47n2/pt_0100-3984-rb-47-02-67.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2016.
- BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Química Nova*, São Paulo, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n6/26.pdf>>. Acesso em: 16 abr. 2016.

CAMPOS, T. P. R. de; LIMA, C. F. de; CUPERSCHMID, E. M. Radioterapia Adjuvante em Câncer de Mama com Balão de 99mTc Comparativo ao Balão HDR 192Ir. *Radiologia Brasileira*, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 92-97, mar. /abr. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rb/v49n2/pt_0100-3984-rb-49-02-0092.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2016.

CASTRO, A. C. G. de et al. O uso de F-FDG PET/CT no câncer de reto: visão do oncologista clínico. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, Belo Horizonte, v. 8, n. 30, p. 168-173, out./dez. 2012. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/1512621-F-fdg-pet-ct-no-cancer-de-reto-visao-do-oncologista-clinico.html>>. Acesso em: 13 abr. 2016.

CASTRO FILHA, J. G. L. de. et al. Influência do Exercício Físico na Qualidade de Vida em Dois Grupos de Pacientes com Câncer de Mama. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte*, São Luís, v. 38, n. 2, p. 107-114, abr. /jun. 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0101328915001262>>. Acesso em: 25 jun. 2016.

CÉSAR, P. G. C. et al. Utilização de plataforma gênica no prognóstico do câncer de mama. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, Santo André, SP, v. 37, n. 3, p. 154-161, set./dez. 2012. Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjhpOCfysLQAhVTOZAKHctrAqIQFggdMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.portalnepas.org.br%2Fabc%2Farticle%2Fdownload%2F30%2F31&usg=AFQjCNELyOR93-iFfR9GVDA6ETdH3cc1oA&sig2=H1VFg7BAOORu_6m2jlE0-w>. Acesso em: 20 out. 2016.

CHALA, L. F.; BARROS, N. de. Avaliação das mamas por métodos de imagem. *Revista Radiologia Brasileira*, São Paulo, v. 40, n. 1, fev. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rb/v40n1/001.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2016.

CORDEIRO, M. L. da S. et al. Anticorpos Monoclonais: Implantações Terapêuticas no Câncer. *Revista Saúde e Ciência*, Campina Grande, v. 3, n. 3, p. 252-262, set. /dez. 2014. Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwiG7__u8cXNAhUGHJAKHa-FCXoQFgg8MAE&url=http%3A%2F%2Fwww.ufcg.edu.br%2Frevistasauedeencia%2Findex.php%2FRSC-UFCG%2Farticle%2Fdownload%2F189%2F126&usg=AFQjCNFm0FXAtRLyL8tCjTnaw0c8BVdoBA&sig2=pmtETvSVxFNIqADOZom9bA>. Acesso em: 25 jun. 2016.

CORREA, M. C. M. M. A et al. Diretrizes para a atenção oncológica no estado de São Paulo: contribuições para o debate. *Boletim Epidemiológico Paulista*, São Paulo, v. 8, n. 92, ago. 2011. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-42722011000800003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 13 abr. 2016.

DELMONICO, L.; ALVES, G.; AMARAL, L. F. P. do. A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognósticos. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, jul. 2015. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=538>. Acesso em: 17 abr. 2016.

DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA/SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE – DAE/SAS/MS. Linfadenectomia seletiva guiada (Linfonodo Sentinela) em Oncologia. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/LinfonodoSentinela-final.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

FIALHO, R. F. et al. Rastreamento de câncer de mama por imagem. *Revista Femina*, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 91-97, fev. 2008. Disponível: <http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/05/Femina-2_fevereiro_91-97.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2016.

FIGUEIREDO, E.; MONTEIRO, M.; FERREIRA, A. *Tratado de Oncologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2013. 2298 p.

FLEURY, E. de F. C. *Proposta de classificação de nódulos mamários baseado em nova sistematização da sonoelastografia*. 2009. 63f. Tese (Doutorado em Medicina) - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://livros01.livrosgratis.com.br/cp102722.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2016.

FUZIMOTO, F.; OLIVEIRA, M. H. R.; MACHADO, R. R. de S. *ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer*. Rio de Janeiro/RJ: Ministério da Saúde, 2012. 134 p. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_abc_2ed.pdf>. Acesso em: 13 set. 2016.

GADELHA, M. I. P. et al. *Manual de bases técnicas da oncologia*. 19. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, jan. 2015. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual_oncologia_19_edicao_2014.pdf>. Acesso em: 14 set. 2016.

GEBRIM, L. H. et al. Indicações da cirurgia conservadora no câncer de mama. *Revista Femina*, v. 38, n. 11, p. 593-597, nov. 2010. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/05/Feminav38n11_593-597.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2016.

GURGEL, M. M. S. *Câncer de mama: Estágio no momento do diagnóstico em mulheres residentes do Recife-Pernambuco*. 2011. 42f. Monografia (Especialização em Saúde Coletiva) - Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2011. Disponível em: <<http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2011gurgel-mms.pdf>>. Acesso em: 13 mai. 2016.

HADDAD, C. F. Radioterapia adjuvante no câncer de mama operável. *Revista Femina*, Belo Horizonte, v. 39, n. 6, jun. 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n6/a2685.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2016.

HOMSI, V. F. Novas técnicas de tratamento aplicadas ao câncer de mama. *AC&T Científica*, [S.n.: S.l.: S.d.]. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/biologia_molecular/artigovaleriabiomol.pdf>. Acesso em 06 out. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. *Ministério da Saúde*, Rio de Janeiro, 2015. 126 p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acesso em: 06 out. 2016.

KASPER, D. L. et al. *Medicina Interna de Harrison*. 19. ed. Porto Alegre, RS: AMGH Editora LTDA, 2016. Disponível em:
<https://books.google.com.br/books?id=vldQDQAAQBAJ&pg=PT1962&lpg=PT1962&dq=avan%C3%A7os+em+outros+países+no+diagnostico+do+cancer+de+mama&source=bl&ots=L67jDkDsoW&sig=aLlM1MUQFsxjpyKhbdmgY0IZoSY&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwiau_cm_hovQAhVGDJAKHV7NANQQ6AEImAEwEg#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 10 out. 2016.

MACHADO, R. R. de S. et al. *Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil*. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em:
<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf>. Acesso em: 25 out. 2016.

MARQUES, E. F. et al. Indicações de ressonância magnética das mamas em um centro de referência em oncologia. *Radiologia brasileira*, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 363-366, nov./dez. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rb/v44n6/a07v44n6>>. Acesso em: 20 out. 2016.

MEDEIROS, M. M. et al. Lesões hiperecogênicas na mama: correlação anatomopatológica e diagnósticos diferenciais à ultrassonografia. *Revista de Radiologia Brasileira*, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 43-48, jan./fev. 2016. Disponível em:
<http://www.scielo.br/pdf/rb/v49n1/pt_0100-3984-rb-49-01-0043.pdf>. Acesso em: 02 mai. 2016.

NASCIMENTO, F. B. do; PITTA, M. G. da R.; RÊGO, M. J. B. de M. Análise dos principais métodos de diagnóstico de câncer de mama como propulsores no processo inovativo. *Revista Arquivos de Medicina*, Porto, v. 29, n. 6, p. 153-159, dez. 2015. Disponível em:
<<http://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v29n6/v29n6a03.pdf>>. Acesso em: 16 abr. 2016.

NASCIMENTO, J. H. R. do; SILVA, V. D. da; MACIEL, A. C. Acurácia dos achados ultrassonográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS e achados histológicos. *Radiologia Brasileira*, Porto Alegre, RS, v. 42, n. 4, p. 235-240, jul./ago. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rb/v42n4/v42n4a09>>. Acesso em: 16 abr. 2016.

NASTRI, C. O.; MARTINS, W. de P.; LENHARTE, R. de J. Ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama. *Revista Femina*, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 97-102, fev. 2011. Disponível: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n2/a2454.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2016.

OSÓRIO, C. A. B. de T. *Identificação e validação de marcadores moleculares das vias de sinalização WNT, PI3K e processo EMT para risco de progressão de carcinoma ductal in situ de mama*. 2013. 158f. Tese (Doutorado em Ciências Área de Concentração: Oncologia) - Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2013. Disponível em:
<<http://accamargo.phlnet.com.br/Doutorado/2013/CyntiaOsorio/CyntiaOsorio.pdf>>. Acesso em: 16 mai. 2016.

QUINTÁNS, J. M. Teste genético reduz até 14% a quimioterapia em câncer de mama. *El País*, Barcelona, 25 de abril de 2016. Ciências, Câncer. Disponível em:
<http://brasil.elpais.com/brasil/2016/04/20/ciencia/1461167222_054097.html>. Acesso em: 16 mai. 2016.

RIBEIRO, G. H. de P. T. *Classificação Automática da Densidade Mamária em Tomossíntese*. 2016. 66f. Dissertação (Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e Biofísica) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016. Disponível em: <http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/23476/1/ulfc118210_tm_Gustavo_Ribeiro.pdf>. Acesso em: 23 mai. 2016.

RIBEIRO, J. I. *Carcinoma da Mama: Estado-da-arte*. 2014. 49f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2014. Disponível em: <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/5276/Joana_Ribeiro_n%C2%BA21004924_Disserta%C3%A7%C3%A3oCARCINOMA%20DA%20MAMAestado-.pdf?sequence=1>. Acesso em: 25 jun. 2016.

RIBOVSKI, L. *Biossensores Eletroquímicos para Fins Ambientais e Medicinais*. 2015. 108f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, São Carlos, 2015. Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&ved=0ahUKEwiknJH578XNAhXCvZAKHaSkCKcQFgg1MAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.teses.usp.br%2Fteses%2Fdisponiveis%2F76%2F76132%2Ftde-16042015-104710%2Fpublico%2FLaisRibovski_ME_corrigida.pdf&usg=AFQjCNEtpqpl7JxGTPQJS2TiLNvp9WJLhQ&sig2=Rvy4kp2wcRVuhDfrHX-f9A>. Acesso em: 25 jun. 2016.

RODRIGUES, B. T. *Radioterapia em câncer de mama – importância da determinação da curva de isodose*. 2012. 29f. Monografia (Bacharel em Física Médica) - Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2012. Disponível em: <http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120813/rodrigues_bt_tcc_botib.pdf?sequence=1>. Acesso em: 02 jun. 2016.

RODRIGUES, J. C. J.; SILVA, L. C. F.; CARDOSO, R. A. Câncer de mama: do diagnóstico ao tratamento. *Revista Master*, Araguari, MG, v. 1, n. 1, jan./jun. 2016. Disponível em: <<http://imepac.edu.br/public/assetsrevista/artigos/Artigo4.pdf>>. Acesso em: 02 jun. 2016.

SANTANA, N. P. P.; BORGES, A. R. Exames de imagem no rastreamento e diagnóstico do câncer de mama: ressonância magnética das mamas em face da mamografia. *Psicologia e Saúde em Debate*, [S.l.], v. 1, n. 1, abr. 2015. Disponível em: <<https://psicodebate.files.wordpress.com/2014/12/2-santana-borges-2015.pdf>>. Acesso em 02 set. 2016.

SANTOS, G. D. dos; CHUBACI, R. Y. S. O conhecimento sobre o câncer de mama e a mamografia das mulheres idosas frequentadoras de centros de convivência em São Paulo (SP, Brasil). *Ciências e Saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 5, p. 2533-2540, mai. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n5/a23v16n5.pdf>>. Acesso em: 04 set. 2016.

SEQUEIRA, A. M. T. *Reabilitação Funcional Precoce do Membro Superior da Mulher Mastetomizada-Revisão Sistemática da Literatura*. 2014. 89f. Tese (Mestrado de Enfermagem de Reabilitação) – Instituto Politécnico de Viseu, 2014. Disponível em: <<http://repositorio.ipv.pt/bitstream/10400.19/2841/1/SEQUEIRA,%20AuroraMariaTomas%20ODM.pdf>>. Acesso em: 25 jun. 2016.

SILVA, A. S. V. da. *Classificação e segmentação de termogramas de mama para triagem de pacientes residentes em regiões de poucos recursos médicos*. 2015. 94 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015. Disponível em:

<<http://www.repositorio.ufpe.br/bitstream/handle/123456789/14969/Disserta%C3%A7%C3%A3o.%20impress%C3%A3ofinal.rev02Adoc.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

SILVA, P. A. da; RIUL, S. da S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 64, n. 6, p. 1016-1021, nov./dez. 2011.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v64n6/v64n6a05.pdf>>. Acesso em: 14 abr. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. *Diagnostico do câncer de mama*, [S.n.: S.l.], 2013. Disponível em:

<http://www.sbmastologia.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=909:diagnostico-do-cancer-de-mama&catid=115&Itemid=682>. Acesso em 25 jun. 2016.

TIEZZI, D. G. Cirurgia Conservadora no Câncer de Mama. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 29, n. 8, ago. 2007. Disponível

em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007000800008>. Acesso em: 25 jun. 2016.

VASCONCELOS, R. G. et al. Ultrassonografia mamária – Aspectos contemporâneos. *Comunicação em Ciências Saúde*, Brasília, v. 22, n. 1, p. 129-140, 2011. Disponível em:

<http://www.escs.edu.br/pesquisa/revista/2011Vol22_15ultrassonografia.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2016.