

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

SABRINA BARBOSA VAREJÃO DA LUZ

**PREVALÊNCIA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS ENTRE PACIENTES  
SUBMETIDAS A *CORE-BIOPSY* EM UM HOSPITAL ESCOLA: UM ESTUDO  
RETROSPECTIVO**

Vitória  
2021

SABRINA BARBOSA VAREJÃO DA LUZ

**PREVALÊNCIA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS ENTRE PACIENTES  
SUBMETIDAS A *CORE-BIOPSY* EM UM HOSPITAL ESCOLA: UM ESTUDO  
RETROSPECTIVO**

Monografia apresentada ao Programa de  
Residência Médica em Radiologia e  
Diagnóstico por Imagem, para obtenção do  
título de médico radiologista.

Orientação: Dr. Elias Barcelos de Souza

Vitória  
2021

**SABRINA BARBOSA VAREJÃO DA LUZ**

**PREVALÊNCIA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS ENTRE PACIENTES SUBMETIDAS  
A CORE-BIOPSY EM UM HOSPITAL ESCOLA: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem, para obtenção do título de médico radiologista. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 29 de março de 2021.

Orientador

---

Dr. Elias Barcelos de Souza  
Universidade Federal do Espírito Santo

Examinador

---

Dr. Ricardo Andrade Fernandes de Mello  
Universidade Federal do Espírito Santo

Examinador

---

Dr. Fernando Santos Emerich Gomes  
Universidade Federal do Espírito Santo

## RESUMO

O câncer de mama é o segundo tumor mais comum entre as mulheres, determinando grande morbidade e mortalidade na população feminina. Seu prognóstico e tratamento dependem fundamentalmente do reconhecimento precoce dessa neoplasia por meio de programas de rastreamento, com a realização periódica de mamografia. Diante da identificação de lesões mamárias suspeitas para malignidade, a obtenção do diagnóstico histopatológico é crucial para o manejo da paciente. Para tanto, a biópsia por agulha grossa guiada por ultrassonografia tem se demonstrado um bom método para diagnóstico pré-operatório dessas lesões. Este trabalho consiste em um estudo descritivo, retrospectivo, das biópsias mamárias por agulha grossa guiadas por ultrassonografia realizadas no serviço de radiologia e diagnóstico por imagem do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes em Vitória/ES nos anos de 2018 e 2019. Foram levantados os dados referentes aos procedimentos realizados nas pacientes femininas com idade maior que 40 anos, totalizando uma amostra de 76 pacientes. Metade das pacientes eram assintomáticas e tiveram suas lesões identificadas por adesão ao programa de rastreamento para câncer de mama, enquanto 41% apresentaram queixa de nódulo palpável. A técnica de biópsia possibilitou a coleta de fragmentos de tecido de qualidade satisfatória em quase todos os casos. Os diagnósticos histopatológicos mais frequentes entre as lesões biopsiadas foram “carcinoma mamário invasivo do tipo não especial” e “carcinoma lobular invasor”. Em 26% das pacientes foram observadas lesões benignas à histologia, sendo o fibroadenoma a mais frequente. Esses achados são concordantes com a literatura disponível. Conclui-se que a biópsia por agulha grossa é um método menos invasivo e importante para o manejo das pacientes com lesões mamárias, contribuindo fundamentalmente para o diagnóstico do câncer de mama.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Biópsia guiada por imagem. Estudos de prevalência.

## ABSTRACT

Breast cancer is the second most frequent malignant neoplasm among women, determining great morbidity and mortality to the female population. Prognosis and treatment of breast tumours depends fundamentally on early diagnosis by means of the institution of cancer screening programs, which consist of periodical performance of mammograms. In face of the identification of breast lesions suspicious for malignancy, obtaining a tissue sample for histopathological evaluation is crucial for patient care. For that, ultrasound-guided core-needle biopsy has emerged as a good method for pre-operative diagnosis of such lesions. This paper consists of a retrospective and descriptive study on ultrasound-guided core-needle biopsy procedures that were carried out at the radiology and medical imaging department of the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes in Vitória/ES in the years of 2018 and 2019. Data from 76 female subjects aged more than 40 years old were gathered. Half of them were asymptomatic and had their suspicious breast nodules identified by adhesion to breast cancer screening programs, while 41% of our patients had clinical complaint of a palpable breast nodule. Core-needle biopsy technique was able to collect tissue samples suitable for pathological analysis in nearly all cases. The most frequent pathological diagnoses among biopsied nodules were “invasive carcinoma of no special type” and “invasive lobular carcinoma”. In 26% of the patients, final pathological diagnosis was of non-malignant lesions, being fibroadenoma the most frequent benign finding. The results of this work are agreeable with the literature on breast cancer. Finally, ultrasound-guided core-needle biopsy is an important and less invasive method for the investigation of breast nodules, contributing fundamentally for the diagnosis of breast cancer.

Keywords: Breast neoplasms. Image-guided biopsy. Cross-sectional studies.

## LISTA DE ABREVIACES

AGHU – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitrios

BI-RADS® – *Breast Imaging Report and Data System*

CBR – Colégio Brasileiro de Radiologia

DNA – cido desoxirribonucleico

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antnio Moraes

IARC – *International Agency on Research for Cancer*

RIS – *Radiology Information System*

SBM – Sociedade Brasileira de Mastologia

US – Ultrassonografia

VPP – Valor preditivo positivo

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Resumo das principais recomendações quanto ao rastreamento do câncer de mama com mamografia.

Tabela 2 – Categorias BI-RADS® para resultados dos exames da mama.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Frequência de resultados de mamografia das pacientes submetidas à core biopsy conforme o BI-RADS®.

Figura 2. Frequência de resultados de ultrassonografia mamária das pacientes submetidas à core biopsy conforme o BI-RADS®.

Figura 3. Resultados das análises histopatológicas das amostras obtidas por core biopsy.



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Aspectos gerais sobre neoplasias mamárias</b>	<b>10</b>
2.1.1 <i>Epidemiologia</i>	10
2.1.2 <i>Fatores de risco e de proteção</i>	10
2.1.3 <i>Mecanismos do desenvolvimento tumoral</i>	12
2.1.4 <i>Tipos do câncer de mama</i>	13
<b>2.2 Rastreamento de neoplasias mamárias por métodos de imagem</b>	<b>15</b>
<b>2.3 Sistema BI-RADS® e classificação de nódulos mamários conforme suspeição para malignidade</b>	<b>18</b>
2.3.1 <i>BI-RADS®</i>	18
2.3.2 <i>Categorização de nódulos mamários conforme o BI-RADS® aplicado à mamografia e à US</i>	19
<b>2.4. Biópsia por agulha grossa guiada por US (core-biopsy)</b>	<b>21</b>
2.4.1 <i>Considerações gerais sobre a core-biopsy</i>	21
2.4.2 <i>Técnica do procedimento</i>	22
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>24</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>28</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>31</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tumor mais comum entre as mulheres, correspondendo a cerca de 30% dos cânceres na população feminina brasileira, determinando grande morbidade e mortalidade neste grupo. O tipo histológico mais frequentemente encontrado é o carcinoma de células epiteliais, seja ductal ou lobular, podendo este ainda ser *in situ* ou invasor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O prognóstico e o tratamento dessa neoplasia dependem fundamentalmente de seu reconhecimento precoce por meio de programas de rastreamento, os quais consistem na realização periódica de mamografia a partir dos 40 anos de idade. Entretanto, a depender do risco individual das pacientes para tumores mamários, como no caso de história familiar relevante, esse rastreio poderá ser iniciado mais precocemente (URBAN et al, 2017).

Diante da identificação de lesões mamárias suspeitas para malignidade, geralmente categorizadas como 4 ou 5 conforme a 5ª edição do sistema *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®), a obtenção do diagnóstico histopatológico é crucial para o manejo da paciente (ACR, 2013). Para tanto, a biópsia por agulha grossa (*core-biopsy*) guiada por ultrassonografia (US) tem se demonstrado um bom método para abordagem de lesões mamárias sólidas, em especial quando não palpáveis, e estabelecimento diagnóstico pré-operatório, com riscos e custos inferiores à biópsia cirúrgica (LIBERMAN et al, 1998; APESTEGUÍA; PINA, 2011; BRUENING et al, 2010). Atualmente, esse procedimento é disponibilizado à população brasileira pelo Sistema Único de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), realizado em instituições de referência, como é o caso do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), em Vitória/ES.

O presente trabalho consiste em um estudo descritivo e retrospectivo dos resultados histopatológicos obtidos pelas biópsias mamárias por agulha grossa guiadas por US realizadas no serviço de radiologia e diagnóstico por imagem do HUCAM nos últimos dois anos (2018 e 2019).

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Aspectos gerais sobre neoplasias mamárias

#### 2.1.1 *Epidemiologia*

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente na população feminina, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. Estatísticas mundiais revelam que, em 2018, foram diagnosticados 2,1 milhões de novos casos e houve mais de 600 mil óbitos decorrentes dessa entidade (HARBECK et al, 2019). No Brasil, a taxa de incidência do câncer de mama foi estimada em 56,3/100.000 mulheres, enquanto a de mortalidade, em 15,4/100.000 mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Nota-se tendência de aumento anual na incidência global do câncer de mama devido ao crescimento e envelhecimento populacional, considerando-se que as mulheres correspondem a 49,5% da população mundial, com expectativa de vida em geral superior aos homens, representando proporção ainda maior entre os indivíduos maiores de 60 anos (HARBECK et al, 2019).

#### 2.1.2 *Fatores de risco e de proteção*

Em 5 a 10% dos casos de câncer de mama, há predisposição genética decorrente de herança genética de padrão autossômico dominante, relacionada principalmente à mutação dos genes BRCA 1 e BRCA 2, os quais apresentam elevada penetrância. A presença de mutação desses genes aumenta o risco de neoplasia mamária ao longo da vida em 25 a 85%, sendo os tumores associados a essas mutações frequentemente de mais elevado grau ao diagnóstico e com menor expressão de receptores hormonais, muitas vezes “triplo-negativos” (SCHUUR e DE ANDRADE, 2015). Havendo um parente de primeiro grau com histórico de neoplasia mamária, eleva-se o risco do desenvolvimento da doença antes dos 35 anos de idade em até

três vezes (HARBECK et al, 2019; SHUUR e DE ANDRADE, 2015). História pessoal de neoplasia mamária, mesmo sem história familiar, também aumenta o risco de novo tumor mamário em três a quatro vezes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Outros fatores de risco individuais estão relacionados à nuliparidade ou primeira gestação tardia (após os 30 anos), menarca precoce, menopausa tardia e não amamentação, circunstâncias provavelmente relacionadas a maior tempo de exposição ao hormônio estrogênio. A exposição hormonal, inclusive, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias mamárias, seja de fonte endógena ou exógena, notando-se aumento do risco do câncer de mama entre pacientes usuárias de métodos contraceptivos hormonais ou de terapia de reposição hormonal, enquanto se observa relativa redução do risco após a menopausa ou entre pacientes ooforectomizadas (FENG et al, 2018; HARBECK et al, 2019; SCHUUR e DE ANDRADE, 2015).

Fatores de risco não relacionados a hormônios também incluem a presença de síndromes genéticas (como as síndromes de Li-Fraumeni e Cowden), exposição prévia à radiação torácica, parênquima mamário denso e presença de lesões mamárias consideradas benignas, tais quais cistos e fibroadenomas (FENG et al, 2018). Há, ainda, fatores de risco atribuídos a fatores modificáveis, tais quais a obesidade, o sedentarismo e o consumo aumentado de bebidas alcoólicas (HARBECK et al, 2019; INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011; FENG et al, 2018). Especificamente em relação ao primeiro, foi observado aumento em até 2,5 vezes do câncer de mama entre mulheres obesas (SCHUUR e DE ANDRADE, 2015). A obesidade configura fator de risco convincente para o câncer de mama pós-menopausa, em parte atribuível ao fato de que o tecido adiposo passa a ser importante fonte de estrogênios nas mulheres nessa faixa etária, mas também relacionado à maior resistência periférica à insulina no organismo obeso e suas repercussões metabólicas, fator que está presente na gênese de diversos tipos de neoplasias (INUMARA; SILVEIRA; NAVES, 2011; FENG et al, 2018).

Importante destacar a amamentação como um importante fator de proteção para o câncer de mama. Acredita-se que o efeito protetor da lactação se deva tanto à diferenciação completa das células mamárias induzida pelo estado gravídico, quanto à menor exposição do tecido mamário aos hormônios sexuais durante o período de amenorreia induzido pela lactação, além da intensa apoptose de células epiteliais

durante o aleitamento, que contribui para a eliminação de células geneticamente danificadas (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011).

### *2.1.3 Mecanismos do desenvolvimento tumoral*

Há duas teorias clássicas para explicar a carcinogênese mamária: o “modelo clonal” e o “modelo células-tronco”. De acordo com a primeira teoria, qualquer célula mamária poderia sofrer e acumular danos genéticos que favoreceriam a sua sobrevivência e replicação, iniciando a formação do tumor; conforme a última, apenas células-tronco e células progenitoras no parênquima mamário iniciariam e sustentariam a replicação tumoral, podendo, ao longo do tempo, acumular danos genéticos de forma semelhante ao descrito no modelo clonal (BOMBONATI e SGROI, 2011).

O estrogênio atua como um dos mais importantes fatores no desenvolvimento do tumor mamário, vez que se liga ao receptor estrogênico no núcleo das células, o qual funciona como um fator de transcrição ativado por ligante. Esse receptor modula a expressão genética por interação com zonas promotoras de genes específicos, e pode também ser ativado por outros mecanismos de sinalização extracelulares na ausência do hormônio. As sucessivas oscilações do estrogênio ao longo dos ciclos menstruais estimulam a proliferação celular e contribuem para o acúmulo de dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA), resultando no surgimento de lesões pré-malignas e malignas (HARBECK et al, 2019).

As mutações genéticas mais frequentemente encontradas envolvem os genes TP53, PIK3CA, MYC, PTEN e ERBB2, entre outros (HARBECK et al, 2019; SCHUUR e DE ANDRADE, 2015). Alterações epigenéticas determinam hipometilação ou hipermetilação de genes, a primeira resultando na ativação e hiperexpressão destes e consequente instabilidade cromossômica, enquanto a última resultaria no silenciamento dos genes responsáveis pelo reparo dos danos ao DNA no núcleo das células (HARBECK et al, 2019).

Os genes BRCA 1 e BRCA 2, por sua vez, codificam enzimas que funcionam como supressoras de tumor, participando dos mecanismos de reparo do DNA.

Consequentemente, mutações desses sítios acarretam risco aumentado tanto para neoplasias mamárias quanto ovarianas (SCHUUR e DE ANDRADE, 2015).

Outro gene envolvido na patogênese do câncer de mama é ERBB2, amplificado em cerca de 13 a 15% dos cânceres. A mutação desse gene está relacionada à hiperativação de receptores de fatores de crescimento pela via HER2, resultando em aumento da proliferação e da sobrevivência celular, bem como contribuindo para a disseminação metastática (HARBECK et al, 2019; SCHUUR e DE ANDRADE, 2015).

#### 2.1.4 Tipos do câncer de mama

O câncer de mama é classificado histologicamente conforme o tipo de célula precursora em carcinoma ou sarcoma. São denominados carcinomas aqueles tumores que se originam dos componentes epiteliais da mama (ductos terminais e lóbulos), correspondendo à grande maioria das malignidades mamárias (até 95%). Os sarcomas, por sua vez, são bem menos frequentes e se originam dos componentes estromais da mama, como os miofibroblastos e os vasos sanguíneos (FENG et al, 2018). Os tipos específicos de tumores mamários estão dispostos na 5ª edição da classificação de tumores da mama da Organização Mundial de Saúde, atualizada em 2019 (OMS, 2019). Por serem os mais importantes, esta revisão será restrita aos tumores de células epiteliais da mama.

Os carcinomas *in situ* consistem nas neoplasias restritas aos ductos e/ou lóbulos mamários, não invasivos, mas apresentando alto potencial para invasividade. Quando as células tumorais se espalham para fora dos lóbulos e ductos, atingindo o tecido estromal adjacente, o carcinoma é denominado “invasivo” ou “infiltrante”. Esses tumores apresentam potencial para disseminação nodal e para outros órgãos (FENG et al, 2018).

Os tumores ductais se iniciam como a lesão precursora “hiperplasia ductal atípica”, a qual pode progredir para “carcinoma ductal *in situ*”, podendo *a posteriori* evoluir para o anteriormente denominado “carcinoma ductal invasor”, atualmente referido sob a nomenclatura “carcinoma invasivo do tipo não especial” (BOMBONATI e SGROI, 2011; OMS, 2019). Esses tumores correspondem a até 75% dos carcinomas

mamários (HARBECK et al, 2019). Já os carcinomas lobulares invasores têm como lesão precursora a “hiperplasia lobular atípica”, a qual pode progredir para o “carcinoma lobular *in situ*”, e representa até 14% dos carcinomas mamários (BOMBONATI e SGROI, 2011; HARBECK et al, 2019). Importante frisar que ambas as lesões *in situ* são precursores não-obrigatórios do câncer de mama, mas sua presença confere aumento do risco do desenvolvimento dessa neoplasia em relação à população geral (SOKOLOVA e LAKHANI, 2020; VAN SEIJEN et al, 2019).

Os demais subtipos histológicos de carcinomas da mama são mais raros, incluindo os tubulares, cribriformes, mucinosos, pleiomórficos lobulares, entre outros (OMS, 2019).

Outra classificação importante dos carcinomas mamários diz respeito à presença de biomarcadores moleculares, os quais são importantes tanto para predição do prognóstico quanto para definição da abordagem terapêutica. Esses tumores são classificados molecularmente em (CIRQUEIRA et al, 2011; HARBECK et al, 2019; FENG et al, 2018):

- a) Luminal A: correspondem a 60% dos carcinomas mamários e apresentam o melhor prognóstico. Expressam receptores para estrogênio e/ou progesterona, por isso respondem à terapia antiestrogênica. Esses tumores não expressam receptores HER2 e apresentam baixos níveis de Ki-67.
- b) Luminal B: com prognóstico pior que o subtipo anterior, estes tumores expressam receptores hormonais em níveis mais baixos, por isso apresentam maior risco de resistência ao tamoxifeno. Podem ou não apresentar positividade para HER2 e apresentam níveis mais altos de Ki-67 em relação aos tumores luminais A.
- c) Superexpressão de HER2: apresentam elevada expressão de HER2, sendo indicadas as terapias-alvo contra essa oncoproteína; em contrapartida, são negativos para receptores hormonais.
- d) Basal ou triplo-negativo: de prognóstico mais reservado, caracterizados por alto grau histológico e geralmente associados à presença de mutação dos genes BRCA, esses carcinomas não apresentam expressão de receptores hormonais ou de HER2, não se beneficiando das terapias hormonais ou das terapias-alvo contra HER2.
- e) Normal: apresenta expressão de genes comuns às células epiteliais normais da mama, do tecido adiposo e do estroma.

## 2.2 Rastreamento de neoplasias mamárias por métodos de imagem

O objetivo do rastreamento populacional do câncer de mama por métodos de imagem consiste tanto na detecção precoce de lesões mamárias suspeitas com a realização periódica de mamografias quanto no encaminhamento imediato das pacientes com alterações aos exames para serviços especializados, a fim de prosseguir a investigação. A detecção precoce da neoplasia mamária permite a redução da mortalidade por essa doença, bem como a redução da morbidade relacionada à doença diagnosticada em estágios tardios (IARC, 2016).

Estima-se que, em países em desenvolvimento, cerca de 75% dos tumores mamários sejam diagnosticados em estágios tardios, quando há extensão para pele e/ou parede torácica, disseminação nodal ou mesmo metástase à distância. Estatísticas brasileiras estimam que o diagnóstico do câncer de mama se dê em estágios avançados em cerca de 25 a 40% dos casos (IARC, 2016).

Estudos observacionais reportam redução da mortalidade feminina em até 31% por meio da realização do rastreamento mamográfico, em relação às mulheres não submetidas ao rastreamento (URBAN et al, 2017). Todavia, a efetividade do rastreamento de neoplasias mamárias entre mulheres assintomáticas e a significância estatística na redução da mortalidade da população feminina rastreada é motivo de controvérsia entre estudos observacionais (MIGOWSKI et al, 2018). São apontados como os principais malefícios do rastreamento do câncer de mama o aumento da morbidade e da mortalidade decorrente dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, a ocorrência de resultados falso-positivos, o sobrediagnóstico de lesões mamárias – em especial do carcinoma *in situ* –, o aumento da ansiedade entre as mulheres cujos exames indicaram a existência de lesões mamárias suspeitas e a ocorrência do tumor mamário radioinduzido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; IARC, 2016; MIGOWSKI et al, 2018). Acredita-se, contudo, que os benefícios do programa de rastreamento superem os potenciais danos, justificando a realização rotineira dos exames (MIGOWSKI et al, 2018).



Conforme recomendação do Ministério da Saúde, o rastreamento mamário é preconizado por meio da realização de mamografias bienais para as mulheres assintomáticas entre 50 e 69 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Essa recomendação, contudo, não se aplica à população feminina com elevado risco para neoplasia mamária (MIGOWSKI et al, 2018).

O Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), juntamente com a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), apresentam diretrizes diferentes do preconizado pelo Ministério da Saúde, segundo as quais o rastreamento mamário de mulheres assintomáticas de risco padrão deve consistir na realização anual de mamografias entre as pacientes de 40 a 74 anos. O rastreamento proposto por essas entidades pode ser mantido após os 75 anos de idade entre aquelas pacientes cuja expectativa de vida supere sete anos, considerando-se suas comorbidades (URBAN et al, 2017). Essas entidades justificam a inclusão das pacientes com idades entre 40 e 49 anos no programa de rastreamento com base em estudos populacionais que teriam demonstrado redução de até 38% da mortalidade por câncer de mama entre as pacientes rastreadas nessa faixa etária, também considerando que no Brasil haveria uma proporção maior de incidência de neoplasias mamárias entre as mulheres dessa faixa etária em relação aos países desenvolvidos (URBAN et al, 2017). Defendem, também, a inclusão de mulheres acima de 75 anos ao rastreamento devido à elevação da expectativa de vida brasileira, sendo que, atualmente, 26% das mortes por câncer de mama ocorrem em pacientes diagnosticadas após os 74 anos de idade (URBAN et al, 2017).

O Ministério da Saúde e as demais instituições supracitadas concordam que não há evidência para sustentar a inclusão de ultrassonografia mamária na estratégia de rastreamento mamário (URBAN et al, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Entretanto, este método está indicado como adjunto à mamografia para as mulheres com mamas radiograficamente densas, para a avaliação de nódulos e massas mamárias em pacientes jovens, ou ainda como alternativa à ressonância magnética das mamas quando esta esteja indicada mas por qualquer motivo não possa ser realizada (URBAN et al, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A Tabela 1, abaixo, resume as recomendações do rastreamento mamário atualmente vigentes.

**Tabela 1. Resumo das principais recomendações quanto ao rastreamento do câncer de mama com mamografia**

---

*Recomendações CBR/SBM/FEBRASGO*

Pacientes femininas de risco habitual:

- Rastreamento anual entre 40 e 74 anos de idade;
- Se expectativa de vida aos 75 anos for maior do que 7 anos, manter rastreamento.

Pacientes femininas de alto risco:

- Se mutação de BRCA 1 ou BRCA 2, ou com parentes de 1º grau com mutação conhecida, rastreamento a partir dos 30 anos de idade (ou 10 anos antes do diagnóstico da parente mais nova, não antes dos 30 anos);
- Se história prévia de irradiação torácica entre 10 e 30 anos de idade, iniciar rastreamento no 8º ano após a radioterapia (não antes dos 30 anos);
- Pacientes com diagnóstico de síndromes genéticas associadas a alto risco de neoplasia maligna mamária (Li Fraumeni, Cowden, entre outras) devem iniciar rastreamento a partir do diagnóstico (não antes dos 30 anos);
- História prévia de hiperplasia lobular/ductal atípica, ou carcinoma lobular/ductal *in situ* e carcinoma invasor devem manter rastreamento anualmente a partir do diagnóstico.

*Recomendações do Ministério da Saúde*

Pacientes femininas de risco habitual:

- Mamografia bienal entre 50 e 69 anos

---

Adaptado de URBAN et al, 2017 e MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015.

Também não há recomendação para o rastreio populacional geral da neoplasia mamária por meio de ressonância magnética das mamas, exceto em casos específicos (URBAN et al, 2017), os quais fogem ao escopo deste trabalho, não sendo por isso pormenorizados.

## 2.3 Sistema BI-RADS® e classificação de nódulos mamários conforme suspeição para malignidade

### 2.3.1. BI-RADS®

O BI-RADS® consiste em um sistema de padronização de relatórios de exames de imagem da mama, cuja primeira edição foi publicada em 1993, atualmente estando na 5ª edição, datada de 2013. Com a unificação da descrição das alterações mamárias aos exames, foi possível melhorar a comunicação entre a equipe multidisciplinar assistente da paciente em investigação de neoplasias mamárias (ginecologistas, mastologistas, radiologistas, entre outros), bem como melhorar a monitorização dos achados de imagem e o arquivamento dos resultados para finalidade de auditorias (FERREIRA e FERREIRA, 2019). A última versão do BI-RADS® inclui léxico específico não apenas para mamografia, como havia sido nas primeiras edições, mas também incluindo a padronização de resultados de ultrassonografia e ressonância magnética das mamas (FERREIRA e FERREIRA, 2019).

Conforme o BI-RADS®, os resultados dos exames de mama deverão ser classificados em sete categorias conforme a suspeição para malignidade dos achados, as quais variam de zero a seis. Cada categoria expressa um risco de malignidade das alterações encontradas e determina uma conduta a ser adotada, embora esta última possa ser individualizada conforme o contexto clínico da paciente (ACR, 2013). Essa classificação está resumida na Tabela 2.

**Tabela 2. Categorias BI-RADS® para resultados dos exames da mama**

<i>Categoria</i>	<i>Definição</i>	<i>Risco de malignidade</i>	<i>Recomendação</i>
0	Necessita avaliação adicional	-	Complementação com incidências adicionais e/ou modalidades de exames e/ou exames anteriores
1	Negativa	-	Rotina de rastreamento

2	Benigna	-	Rotina de rastreamento
3	Provavelmente benigna	< 2%	Controle em seis meses
4	Suspeita de malignidade	3-95%	Recomenda-se biópsia
5	Altamente suspeita de malignidade	> 95%	Necessário biópsia
6	Neoplasia conhecida	-	Proceder conforme o caso

---

Adaptado de ACR, 2013.

Por fugirem ao escopo deste trabalho, as categorizações do BI-RADS® para assimetrias, alterações arquiteturais e calcificações não serão abordadas, sendo a discussão adiante direcionada para a avaliação de nódulos mamários à mamografia e ultrassonografia mamária conforme a classificação proposta. Pelo mesmo motivo, também não será comentada a categorização proposta para alterações à ressonância magnética das mamas.

### *2.3.2. Categorização de nódulos mamários conforme o BI-RADS® aplicado à mamografia e à US*

À mamografia, são classificados como BI-RADS® 3 nódulos não palpáveis, isodensos, ovalados, de margem circunscrita, sendo ao menos 75% desta discriminada em relação ao parênquima mamário adjacente, não caracterizados em exames anteriores para avaliação comparativa, os quais correspondem, em correlação com a US, a nódulos ovais, circunscritos, paralelos à pele (ACR, 2013; FERREIRA e FERREIRA, 2019; KESTELMAN; GOMES; URBAN, 2019). A recomendação prevista para lesões categorizadas desta forma é o acompanhamento semestral no primeiro ano do diagnóstico, seguido de controle anual pelos dois anos consecutivos. Mantendo-se estabilidade das características iniciais da lesão, esta

deve ser reclassificada como BI-RADS® 2. Caso haja alterações ao longo do seguimento, a realização de biópsia por técnica menos invasiva está indicada (FERREIRA e FERREIRA, 2019; ACR, 2013). Outras indicações para biópsia de nódulos categorizados como BI-RADS® 3 são ansiedade da paciente em relação ao nódulo, dificuldade de seguimento nos intervalos propostos, pacientes com múltiplos fatores de risco para câncer de mama e necessidade de antecipação diagnóstica diante de situações clínicas em que a presença de malignidade possa acarretar mudança de conduta (nos casos de realização de transplantes ou de tratamento de tumores sincrônicos, por exemplo) (ROCHA et al, 2013; APESTEGUÍA; PINA, 2011).

A categoria BI-RADS® 4, por sua vez, é heterogênea, subdividindo-se para avaliação mamográfica em 4A, 4B e 4C conforme a suspeição para malignidade (ACR, 2013; FERREIRA E FERREIRA, 2013):

- BI-RADS® 4A – baixa suspeita de malignidade: o valor preditivo positivo (VPP) está entre 2 e 10%. Inclui nódulos palpáveis em paciente com idade maior que 40 anos, com características de imagem semelhantes às dos nódulos BI-RADS® 3 descritos anteriormente e que, portanto, poderiam corresponder a fibroadenomas; ou, ainda, nódulo palpável, oval, circunscrito, único à mamografia, compatível com cisto complicado com ecos móveis internos, podendo corresponder a abscesso.
- BI-RADS® 4B – moderada suspeição de malignidade: o VPP está entre 10 e 50%. Inclui nódulos com margens indistintas ou microlobuladas.
- BI-RADS® 4C – alta suspeição de malignidade: o VPP está entre 50 e 95%. Inclui nódulo denso, irregular, com margens microlobuladas ou indistintas, além de microcalcificações.

À US, de maneira geral, atribui-se BI-RADS® 4 aos nódulos sólidos não circunscritos, ou providos de sombra acústica posterior, associados a calcificações finas ou de orientação não paralela à pele. Também fazem parte desta categoria lesões sólido-císticas complexas (ACR, 2013; KESTELMAN; GOMES; URBAN, 2019).

Para as lesões categorizadas como BI-RADS® 4, é indicado prosseguir investigação com punção por agulha fina, *core-biopsy* ou biópsia por agulha grossa a vácuo, caso não haja contraindicação (FERREIRA e FERREIRA, 2019).

Por fim, os nódulos classificados como BI-RADS® 5 apresentam VPP igual ou superior a 95% para malignidade, correspondendo aos nódulos hiperdensos, irregulares, com margens espiculadas e calcificações, devendo ser submetidos à intervenção cirúrgica (ACR, 2013).

## **2.4. Biópsia por agulha grossa guiada por US (*core-biopsy*)**

### *2.4.1. Considerações gerais sobre a core-biopsy*

A biópsia por agulha grossa guiada por US consiste em um método menos invasivo de obtenção de fragmentos de nódulos mamários suspeitos para neoplasia geralmente classificadas como BI-RADS® 4 ou 5. Trata-se de um procedimento de baixo custo em relação à biópsia cirúrgica, usualmente tolerado pelas pacientes em investigação, que pode ser realizado em caráter ambulatorial. A adição da realização de US ao procedimento tem a vantagem de permitir a visualização em tempo real da lesão abordada e da agulha de biópsia, sem o emprego de radiação ionizante, contribuindo também para reduzir as complicações decorrentes do procedimento, tais quais a ocorrência de pneumotórax por lesão torácica em consequência do manejo inadequado da pistola e da agulha (ROCHA et al, 2013; APESTEGUÍA; PINA, 2011).

Uma revisão demonstrou sensibilidade de até 96% da *core-biopsy* quando são coletados ao menos cinco fragmentos de boa qualidade (YOUK et al, 2007). Crowe Jr et al (2003) reportam que a *core-biopsy* guiada por estereotaxia ou por ultrassonografia teve concordância patológica exata com a biópsia cirúrgica em 83% dos casos. Entretanto, sabe-se também que o procedimento pode subestimar o carcinoma mamário. Estima-se necessidade de realização de uma nova biópsia para correto diagnóstico histopatológico em até 18% dos casos (ROCHA et al, 2013).

Limitações do método são a dificuldade de visualização da lesão por US, a abordagem de nódulos muito pequenos (menores que 5,0 mm), a presença de implantes mamários, a incapacidade de colaboração da paciente, a existência de coagulopatias ou o uso de anticoagulantes e a alergia ao anestésico local (ROCHA et al, 2013; APESTEGUÍA; PINA, 2011).

#### *2.4.2. Técnica do procedimento*

Antes da realização do procedimento, são conferidos os exames de imagem prévios da paciente e é realizada uma nova avaliação ultrassonográfica da lesão em investigação, para fins de documentação desta, por meio de transdutor linear, empregando frequências entre 10 e 12 MHz (ROCHA et al, 2013; APESTEGUÍA; PINA, 2011).

Cumpridas essas etapas, posiciona-se a paciente em decúbito dorsal e iniciam-se os cuidados de limpeza da região a ser biopsiada com uso de soluções antissépticas e colocação de campo fenestrado esterilizado. O executor do exame deverá também paramentar-se com luvas cirúrgicas e proteger o transdutor com capa estéril. Em seguida, deverá ser realizada a administração de anestésico local (lidocaína a 1%) na região da pele a ser incisada e por todo o trajeto previsto para a agulha de biópsia. Realiza-se uma pequena incisão na pele anestesiada para permitir a introdução da agulha, com calibre de 14-gauge, a qual, neste ponto, já está devidamente acoplada à pistola automática. Manuseia-se o transdutor linear com uma das mãos, enquanto a outra segura a pistola, posicionando a agulha para o procedimento. Esta deve distar cerca de 2 a 3 cm do transdutor, sendo inserida de forma perpendicular a este (para sua melhor visualização) e paralela à parede torácica (para evitar lesões parietais) (ROCHA et al, 2013; APESTEGUÍA; PINA, 2011).

Obtido posicionamento adequado da agulha, efetua-se o disparo da pistola, confirmando imediatamente por diferentes planos à US se a agulha de fato atravessou a lesão em investigação. Este procedimento pode ser realizado diversas vezes para a obtenção das amostras para análise histopatológica, recomendando-se a obtenção de ao menos quatro fragmentos. Os fragmentos coletados deverão ser armazenados em frasco com formalina a 10% e encaminhados para o serviço de patologia (ROCHA et al, 2013; APESTEGUÍA; PINA, 2011).

Ao final, a região abordada deverá ser comprimida por cerca de cinco minutos, para evitar a formação de hematomas, com posterior confecção de curativo. A paciente deverá ser orientada a fazer uso de analgésicos em caso de necessidade e a evitar movimentação excessiva da região por cerca de dois dias após o procedimento. As

complicações mais frequentes da *core-biopsy* são leves, como dor, edema e reação vasovagal. Todavia, em casos mais graves, podem ocorrer hematomas, abscessos e até mesmo pneumotórax (ROCHA et al, 2013).



### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídas no estudo pacientes do sexo feminino, maiores de 40 anos, as quais realizaram mamografia e/ou ultrassonografia mamária, sendo que ao menos um desses exames identificou nódulos mamários classificados conforme o BI-RADS® nas categorias 3, 4 ou 5, atendidas pelo ambulatório de mastologia do HUCAM e submetidas à *core-biopsy* no serviço de radiologia e diagnóstico por imagem do hospital para elucidação diagnóstica entre os anos de 2018 e 2019. Essas pacientes foram identificadas por meio de consulta ao *Radiology Information System* (RIS) do serviço de radiologia e diagnóstico por imagem do hospital, a saber, o Sistema Clinux, da Genesis Tecnologia.

Foram, também, consultados dados clínicos relevantes das pacientes por meio do sistema de prontuário eletrônico do HUCAM – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU). Os dados considerados relevantes para coleta foram: idade, queixa principal, história familiar de neoplasia mamária e presença de fatores de risco pessoais para neoplasias mamárias.

Os resultados anatomopatológicos foram acessados tanto no supracitado prontuário eletrônico das pacientes, bem como conferidos junto ao serviço de patologia do hospital.

Em obediência às normas éticas de pesquisa com seres humanos, o projeto desta pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUCAM, obtendo aprovação deste por meio do parecer de número 4.118.434, datado de 27 de junho de 2020.

## 4. RESULTADOS

Foram elencadas um total de 76 pacientes, cujas idades variaram entre 40 e 82 anos, média de 54 anos. 38 pacientes (50%) eram assintomáticas e tiveram suas lesões identificadas por adesão ao programa de rastreamento para câncer de mama. 31 pacientes (41%) apresentavam queixa de nódulo palpável na consulta ambulatorial. As demais apresentavam outras queixas clínicas, tais quais mastalgia, alterações cutâneas e descarga papilar. Apenas nove (12%) dessas mulheres apresentavam história familiar positiva para neoplasia mamária. 41 (53%) pacientes apresentavam ao menos um fator de risco pessoal para neoplasia mamária dos explicitados na seção anterior.

Quanto aos resultados dos exames de imagem prévios à realização da biópsia, 19 pacientes (25%) apresentaram mamografias com resultado BI-RADS® 5, 27 (36%) BI-RADS® 4, 20 (27%) BI-RADS® 0 e 3 (4%) BI-RADS® 3, conforme exposto na Figura 1 (n = 76). Importante ressaltar que 10 das pacientes deste trabalho não foram submetidas à ultrassonografia prévia ao procedimento de biópsia, ou não tinham registro do resultado desta no sistema de prontuários eletrônicos do HUCAM (n = 66). Sendo assim, à ultrassonografia, 50 (76%) receberam resultado BI-RADS® 4, 10 (15%) BI-RADS® 5 e 6 (9%) BI-RADS® 3, conforme a Figura 2.

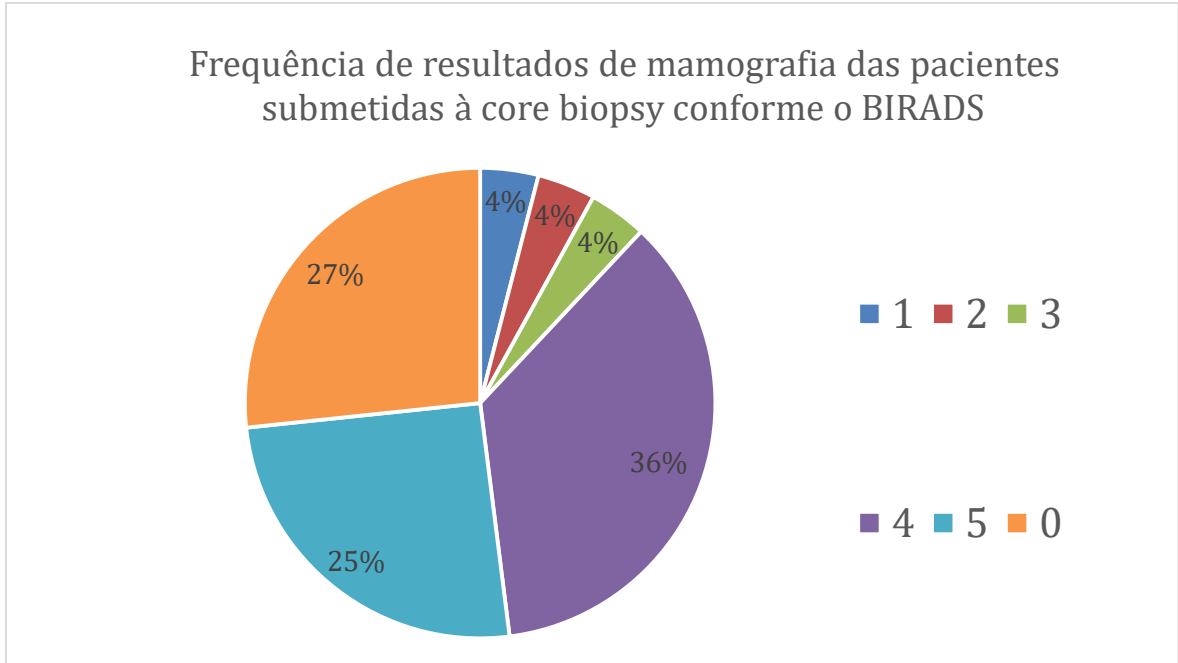


Figura 1. Frequência de resultados de mamografia das pacientes submetidas à *core biopsy* conforme o BI-RADS®. N = 76.

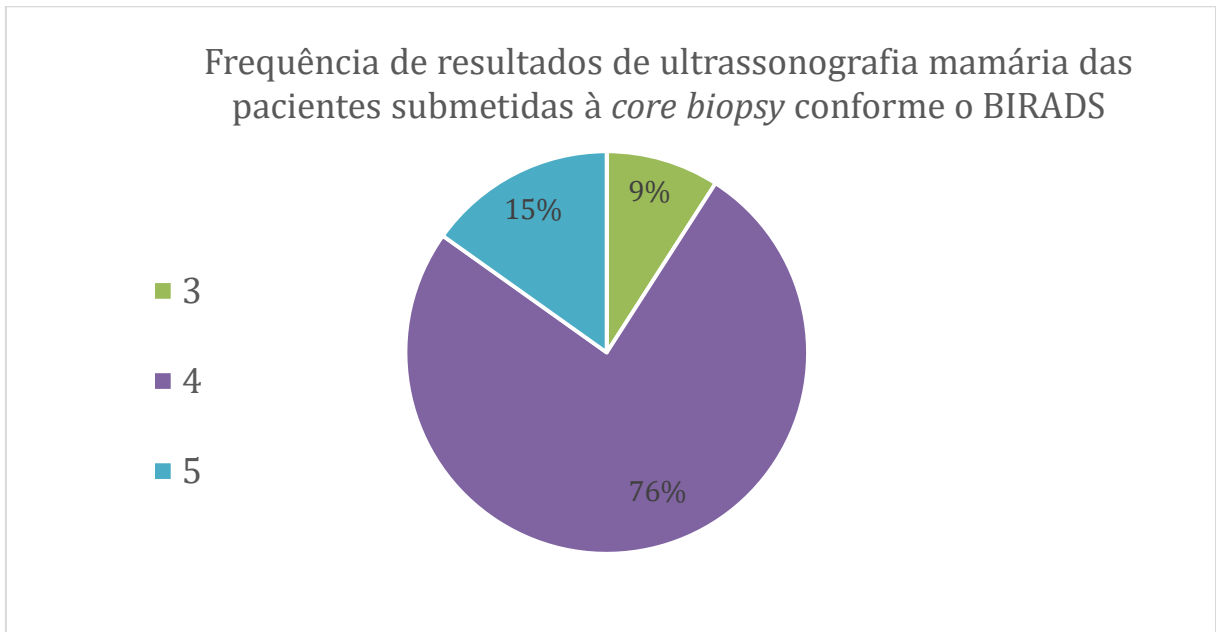


Figura 2. Frequência de resultados de ultrassonografia mamária das pacientes submetidas à *core biopsy* conforme o BI-RADS®. N = 66.

Apenas uma das amostras colhidas por *core-biopsy* foi considerada insatisfatória para análise histopatológica por escassez celular, mas a paciente foi novamente submetida ao mesmo procedimento, obtendo nova amostra satisfatória. Sendo assim, pode-se

considerar que quase 100% dos procedimentos resultaram em coleta de material adequado para análise.

Os diagnósticos histopatológicos mais obtidos foram “carcinoma mamário invasivo do tipo não especial” (40 pacientes – 52,6% dos casos) – antigamente denominado “carcinoma ductal invasor” – e “carcinoma lobular invasivo” (6 pacientes – 7% dos casos). Mais raramente, o diagnóstico obtido foi de subtipos histológicos menos frequentes – “lobular pleomórfico”, “tubular”, “mucinoso” e “micropapilar” – ou, ainda, de tumores de composição mista, sendo esses casos agrupados genericamente como “outras malignidades”, correspondendo em conjunto a 10 pacientes (13% dos casos). 20 pacientes (26%) tiveram achados benignos à histologia, sendo mais frequente entre esses o diagnóstico de fibroadenoma (14 pacientes). Esses dados estão resumidos na Figura 3.

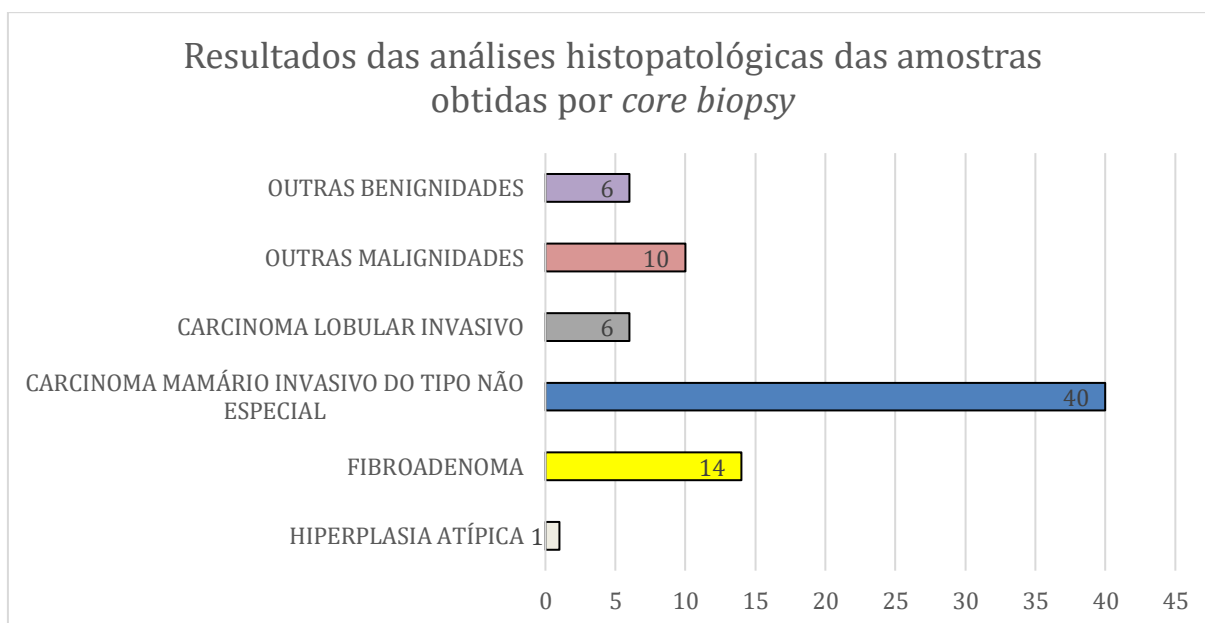


Figura 3. Resultados das análises histopatológicas das amostras obtidas por *core biopsy*. N = 76. Os diagnósticos histopatológicos totalizam 77 devido ao fato de uma das pacientes ter tido dois nódulos biopsiados, os quais resultaram em dois diagnósticos histopatológicos distintos.

## 5. DISCUSSÃO

Os resultados acima demonstrados estão de acordo com a literatura disponível sobre o câncer de mama. A idade média das pacientes deste estudo está próxima à idade média de diagnóstico da neoplasia mamária entre as pacientes brasileiras, estimada em cerca de 56 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Foi observado um elevado número de pacientes com queixa de nódulos palpáveis, quando se estima que menos de um terço dos tumores malignos diagnosticados por imagem seriam detectados clinicamente (IARC, 2016), mas provavelmente essa alta proporção de mulheres sintomáticas se deva ao fato de essas pacientes serem originadas de um serviço especializado de mastologia do próprio HUCAM. Inclusive, o elevado número de nódulos palpáveis na amostra permite a inferência de que as dimensões dessas lesões seriam maiores, facilitando a técnica da biópsia e, conseqüentemente, explicando a elevada aquisição de amostras satisfatórias pelo procedimento guiado por US.

Os tipos histológicos mais frequentemente encontrados nesta amostra, tanto para lesões malignas quanto para benignas, também concordam com as estatísticas já estabelecidas pela literatura, sendo a mais frequente malignidade o carcinoma mamário invasivo do tipo não especial (FENG et al, 2018; HARBECK et al, 2019; SCHUUR e DE ANDRADE, 2015).

A maior parte das biópsias realizadas foram de lesões caracterizadas como BI-RADS® 4, cuja conduta recomendada é de fato a continuação da investigação mamária por obtenção de fragmento para correlação histopatológica (ACR, 2013). Embora o BI-RADS® recomende a realização de biópsia cirúrgica para as pacientes com achados de imagem da categoria 5, cerca de 25% (19) das pacientes com esse resultado à mamografia e 15% (10) das pacientes com achados assim classificados pela ultrassonografia foram primeiro submetidas à *core-biopsy* de forma pré-operatória. Entretanto, esse procedimento é comum na prática diária, muitas vezes por impossibilidade de distinção entre a categoria 4C e a 5 (ACR, 2013; FERREIRA e FERREIRA, 2019).

A minoria das pacientes era portadora de lesões categorizadas como BI-RADS® 3 (apenas seis pacientes), das quais três eram portadoras de fatores de risco para neoplasia mamária, sendo as outras submetidas ao procedimento por manifestação de vontade individual. Das seis pacientes, quatro receberam o diagnóstico de fibroadenoma, mas duas receberam o diagnóstico de carcinoma invasor do tipo não especial.

Por fim, percebe-se que a *core-biopsy* foi um método diagnóstico pouco invasivo e satisfatório para o diagnóstico histológico das lesões, sendo capaz não só de prover amostras de tecido de boa qualidade para confirmação de malignidade, mas também poupando pouco mais de um quarto das pacientes – 26%, cujos resultados histológicos eram benignos – de iatrogenia relacionada a procedimentos diagnósticos mais invasivos.

## 6. CONCLUSÃO

O presente trabalho contribui para o registro da experiência desses dois serviços, levantando dados epidemiológicos e resultados anatomopatológicos compatíveis com o já publicado acerca do câncer de mama entre as pacientes elencadas. Percebe-se o benefício da investigação por imagem para essas pacientes, com a maioria delas tendo recebido resultados de exames de imagem suspeitos para neoplasia mamária, a qual foi confirmada de forma menos invasiva pela *core-biopsy*, auxiliando o manejo clínico e cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **ACR BI-RADS® Atlas** - Breast Imaging Reporting and Data System. 5ª edição. Reston: American College of Radiology, 2013.

APESTEGUÍA, L.; PINA, L. J. Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. **Insights Imaging**, v. 2, n. 4, p. 493-500, 2011.

BOMBONATI, Alessandro; SGROI, Dennis C. The molecular pathology of breast cancer progression. **The Journal of Pathology**, v. 223, n. 2, p. 308-318, 2011.

BRUENING, W. *et al.* Systematic Review: Comparative Effectiveness of Core-Needle and Open Surgical Biopsy to Diagnose Breast Lesions. **Annals of Internal Medicine**, v. 152, p. 238-246, 2010.

CIRQUEIRA, Magno Belém *et al.* Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, 2011.

CROWE JR, Joseph P. *et al.* Does core needle breast biopsy accurately reflect breast pathology? **Surgery**, v. 134, n. 4, p. 523-526, 2003.

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

FERREIRA, Carlos Alberto Pecci; FERREIRA, Felipe Augusto Trocoli. BI-RADS® mamográfico. In: **Mama**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019, p. 1505-1571.

HARBECK, Nadia *et al.* Breast cancer (Primer). **Nature Reviews: Disease Primers**, 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Breast Cancer Screening**. 2ª edição. WHO Press: Genebra, 2016.

INUMARU, Livia Emi; SILVEIRA, Érika Aparecida da; NAVES, Maria Margareth Veloso. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 1259-1270, 2011.



KESTELMAN, Fabíola Procaci; GOMES, Clara Fernanda Aguiar; URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê. BI-RADS® ultrassonográfico. In: **Mama**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019, p. 1572-1590.

LIBERMAN, L. *et al.* US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. **Radiology**, v. 208, n. 3, p. 717-723, 1998.

MIGOWSKI, Arn *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II-Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00074817, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS**. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0201010542/04/2020>. Acesso em: 04/05/2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO classification of tumors: Breast tumors**. 5ª edição. WHO Press: Genebra, 2019.

ROCHA, Rafael Dahmer *et al.* Passo-a-passo da core biópsia de mama guiada por ultrassonografia: revisão e técnica. **Radiologia Brasileira**, v. 46, n. 4, p. 234-241, 2013.

SCHUUR, Eric R.; DE ANDRADE, James P. Breast cancer: molecular mechanisms, diagnosis, and treatment. In: **International Manual of Oncology Practice**. Springer, Cham, 2015. p. 155-200.

SOKOLOVA, Anna; LAKHANI, Sunil R. Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates. **Modern Pathology**, p. 1-7, 2020.

URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê *et al.* Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 244-249, 2017.

VAN SEIJEN, Maartje et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. **British Journal of Cancer**, v. 121, n. 4, p. 285-292, 2019.

YOUK, Ji Hyun *et al.* Missed breast cancers at US-guided core needle biopsy: how to reduce them. **Radiographics**, v. 27, n. 1, p. 79-94, 2007.