

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das doenças mais incidentes em mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos com múltiplos fatores de risco associados: fatores genéticos, ambientais e comportamentais, caracterizando-se pela proliferação desordenada e em constante crescimento das células deste órgão (BRITO et al, 2007; HADDAD, 2010).

A maioria deste tipo de câncer acomete as células dos ductos das mamas. Por isso, o tumor mais comum denomina-se Carcinoma Ductal. Este pode ser “*in situ*”, quando não passa das primeiras camadas de célula destes ductos; ou invasor, quando invade os tecidos adjacentes; e/ou metástase. Já os que acometem os lóbulos da mama são chamados de Carcinoma Lobular e são menos freqüentes e, geralmente afetam as duas mamas (LISBOA, 2009; GODINHO, KOCH, 2004).

O Carcinoma Inflamatório de mama é um câncer mais raro e normalmente se apresenta de forma agressiva, comprometendo toda a mama, deixando-a edemaciada e hiperemiada (LISBOA, 2009; GODINHO, KOCH, 2004). A sintomatologia inicial é um pequeno nódulo no seio, geralmente indolor e que pode crescer lenta ou rapidamente dependendo de sua carcinogênese (BRITO et al, 2007; BARROS et al, 2001).

O câncer de mama representa um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, dada a sua alta incidência, morbidade/mortalidade, como também pelo alto custo no tratamento, seguimento e reabilitação. Estimativas apontam que em 2020, serão cerca 15 milhões de novos casos podendo atingir 12 milhões de mortes (LISBOA, 2009; BARROS et al, 2001).

Diante deste panorama desfavorável à saúde das mulheres brasileiras, as autoridades sanitárias do país, preocupadas em transformar esta triste estatística, utilizando como instrumento a lei Federal 11.664/2008-MS, estabeleceram como estratégia a garantia de acesso ao método de diagnóstico da mamografia a todas as mulheres a partir dos 40 anos de idade como prevenção secundária ao câncer de mama. Apesar da mamografia ser o método de eleição para o rastreamento deste agravo, pois possibilita a detecção precoce de lesões menores ou iguais a um centímetro, que

representam melhor resposta terapêutica e capacidade de cura (BRASIL, 2010; INSTITUTO DO CÂNCER, 2004).

Atualmente, a terapêutica do carcinoma mamário é realizada por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral da paciente. As condutas terapêuticas a serem instituídas são: cirurgias conservadoras e/ou radicais, radioterapia complementar, quimioterapia e/ou hormonioterapia, fundamentada de acordo com a análise da técnica da Imunohistoquímica (IHQ). Assim, o custo para esta terapêutica está subordinado ao estágio da doença no momento do diagnóstico estando em torno de R\$ 23.275,00 (INSTITUTO DO CÂNCER, 2004, BARROS, 2001; GODINHO, KOCH, 2004).

Diversas substâncias como proteínas, carboidratos, lipídios, glicoproteínas, enzimas específicas de um tumor ou associadas a eles, quando secretadas em grande concentração, constituem os marcadores tumorais. Essas substâncias estão presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, produzidos primariamente por aquele ou secundariamente pelo paciente, em resposta à presença do tumor. A utilização desses marcadores vem contribuindo largamente no diagnóstico preditivo e na avaliação do prognóstico do câncer de mama. Dentre eles, merecem destaque os receptores de estrogênio e progesterona, o receptor de crescimento epitelial (Her-2), a proteína p53 e o receptor de proliferação celular (Ki-67) (CARVALHO, 2010; COSTANZA, 2010).

Recentes avanços na Ciência permitem avaliar o estadiamento tumoral e apontar o tratamento específico. No entanto, deve-se aliar a esses avanços a disponibilidade de recursos e fácil operabilidade da técnica. Neste aspecto, a PAAF vem se destacando como uma ferramenta relevante, devido à sua alta sensibilidade, especificidade, baixo custo, fácil execução e rápida interpretação diagnóstica (LISBOA, 2008; BARROS, 2001; GODINHO, KOCH, 2004). Este trabalho teve como objetivo avaliar a influência da Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) como método diagnóstico precoce na conduta terapêutica do carcinoma mamário, como também descrever os tipos de métodos diagnósticos do câncer de mama; explicar os biomarcadores do carcinoma mamário e reconhecer a citologia clínica na rotina diária do diagnóstico precoce.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um estudo exploratório, descritivo feito através de levantamento bibliográfico, baseado nas bases de dados *Scielo* (*Scientific Eletronic Library Online*), *Bireme* (Biblioteca Virtual em Saúde) e na *Pubmed* (*U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health*). A pesquisa considerou artigos publicados entre 1998 a 2012, limitados a humanos, nos idiomas português e inglês, utilizando-se com descritores “PAAF”, “carcinoma mamário”, “câncer de mama”, “diagnóstico do câncer de mama”, “terapêutica do câncer de mama”, “diagnostic”, “breast cancer”. Foram incluídos neste estudo, os artigos que contemplaram o tema PAAF e que estavam relacionados aos objetivos da pesquisa.

A amostra constou de 22 referências, onde há 17 artigos científicos, 2 dissertações de mestrado, 3 teses de doutorado. Os estudos permitiram formular questões norteadoras sobre a importância da PAAF no diagnóstico e conduta terapêutica do carcinoma mamário.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CARCINOMA MAMÁRIO

O câncer de mama é considerado um grave problema de saúde pública em toda parte do mundo por sua morbidade, mortalidade e pelo elevado custo no tratamento, monitoramento e reabilitação dos pacientes. O aumento da sua incidência nos últimos anos em países desenvolvidos e em desenvolvimento vem sendo responsável pela principal causa de mortalidade entre as mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos de idade (BRITO et al, 2007; LISBOA, 2008, HADDAD, 2010).

Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), mais de 57.000 novos de casos de câncer de mama são esperados para 2014 no Brasil, com risco estimado de 51 casos a cada 100.000 mulheres. Quando estratificada por regiões, a incidência pode atingir 68 novos casos em cada 100.000 mulheres nas regiões Sudeste e Sul, respectivamente, enquanto nas regiões Centro-Oeste (38/ 100.000), Nordeste (28/ 100.000) e Norte (16/ 100.000) a incidência é relativamente menor (BRITO et al, 2007; GODINHO, KOCH, 2004).

Esses achados parecem sofrer influência de fatores genéticos e étnicos como, por exemplo, à presença de mutações em determinados genes, a idade, aspectos endócrinos, mulheres com história de menarca precoce, menopausa tardia, primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade, terapia de reposição hormonal pós-menopausa, ingestão regular de bebida alcoólica, obesidade, e sedentarismo que contribuem para essa elevação dos casos nas Regiões Sudeste e Sul do Brasil. Mas, em relação às estatísticas das demais regiões, a busca e ao acesso pelos serviços de saúde, o desenvolvimento precário de políticas públicas direcionadas e os costumes de algumas civilizações, sobretudo na região norte, parecem subestimar o número de casos (INSTITUTO DO CÂNCER, 2004; GODINHO, KOCH, 2004; SILVA, 2002).

3.2 ISIOPATOLOGIA TUMORAL

A fisiopatogênese tumoral parece envolver várias alterações moleculares que são geneticamente e/ou externamente induzidas, o que resulta em uma proliferação celular desordenada e exacerbada. Entre os fatores de risco conhecidos, o sexo, a idade, menarca precoce, gestação, estado hormonal, estilo de vida, irradiação e doenças mamárias proliferativas explicam cerca de mais da metade dos casos. Um adicional de 10% dos casos está associado a uma história familiar positiva, além de predisposição genética como as mutações dos genes BRCA 1/2, p53, bcl-2, os quais estão envolvidos com o principal alvo da alteração genética (LISBOA, 2009; CARVALHO, 2010; COSTANZA, CHEN, 2010).

Sabe-se que a origem da transformação neoplásica está associada à instabilidade genômica, com conseqüente ocorrência de mutações pontuais, deleções, ampliações e rearranjos cromossômicos caracterizados pela ativação de oncogenes e perda da atividade de genes supressores (SENISKI, 2008; INSTITUTO DO CÂNCER, 2010).

A carcinogênese mamária é um processo complexo, ainda não totalmente conhecido, que pode ser dividido em três fases importantes: iniciação, promoção e progressão. Na iniciação, os eventos genéticos envolvidos na carcinogênese mamária são a ativação de protooncogenes e a perda de bloqueio de genes supressores de tumor (LISBOA, 2009; SENISKI, 2008).

Os protooncogenes são genes envolvidos na codificação de proteínas reguladoras da multiplicação celular normal e que podem se transformar em oncogenes por vários processos genéticos. Quando ativados, os oncogenes promovem uma síntese proteica estimuladora do crescimento e da proliferação anormal das células (CARVALHO, 2010; SENISKI, 2008).

Dentre os protooncogenes, merece destaque o HER-2/NEU, o qual é responsável pela expressão deste fator de crescimento epidermal. Entretanto, quando superexpresso, encontra-se associado ao aumento do risco para tumoração contribuindo para as recidivas e metástases. Um aspecto importante a se considerar, é que a mutação em um único oncogene parece ser incapaz

de produzir a transformação maligna e que células normais necessitam da interferência de mais de um oncogene ativado para sofrer tal transformação (COSTANZA, CHEN, 2010).

A fase de promoção inicia-se após o evento genético iniciador, sendo os hormônios esteróides, as reações inflamatórias e os fatores de crescimento, estímulos específicos necessários para que ocorra o desenvolvimento do tumor. Já a fase de progressão é caracterizada pela capacidade de invasão e metastatização das células neoplásicas para outros órgãos e/ou tecidos (SENISKI, 200; INSTITUTO DO CÂNCER, 2010).

3.2.1 CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO TIPO HISTOLÓGICO E ESTADIAMENTO TUMORAL

Os tumores malignos de mama são classificados conforme as características de suas células e relação com os tecidos ao seu redor. Nas fases iniciais, ainda sem a presença de nódulos, as alterações do tecido provocam um acúmulo de cálcio e podem ser identificadas pela mamografia como grupamentos de calcificações. As chamadas microcalcificações agrupadas podem indicar o câncer em fase muito precoce, com lesões menores ou iguais a um centímetro de diâmetro (BARROS et al, 2001; SILVA et al, 2002; SENISKI, 2008).

Quando as células estão anormais e não existe ruptura das suas membranas basais, ou seja, não existe invasão de tecidos, o carcinoma é chamado de *in situ*. Se as células são provenientes dos ductos o carcinoma é dito ductal e se oriundas em lóbulos mamários chama-se de carcinoma lobular, havendo quebra da barreira entre as células acrescenta-se a denominação invasor (LISBOA, 2009).

O carcinoma ductal infiltrante ou invasor (CDI) é o mais prevalente nas mulheres, classificado de acordo com as variações morfológicas, que são inumeráveis, e o padrão de disseminação. Os CDI são tumores sólidos, firmes, pouco circunscritos, com bordos infiltrativos e de consistência arenosa. A superfície de corte é amarelada ou cinza-amarelada, com trabéculas irradiando na gordura adjacente, conferindo ao tumor um aspecto estrelado ou

espiculado. Algumas vezes estes tumores podem ser delimitados, redondos, lobulados ou multinodulares (Figura 1) (SENISKI, 2008).

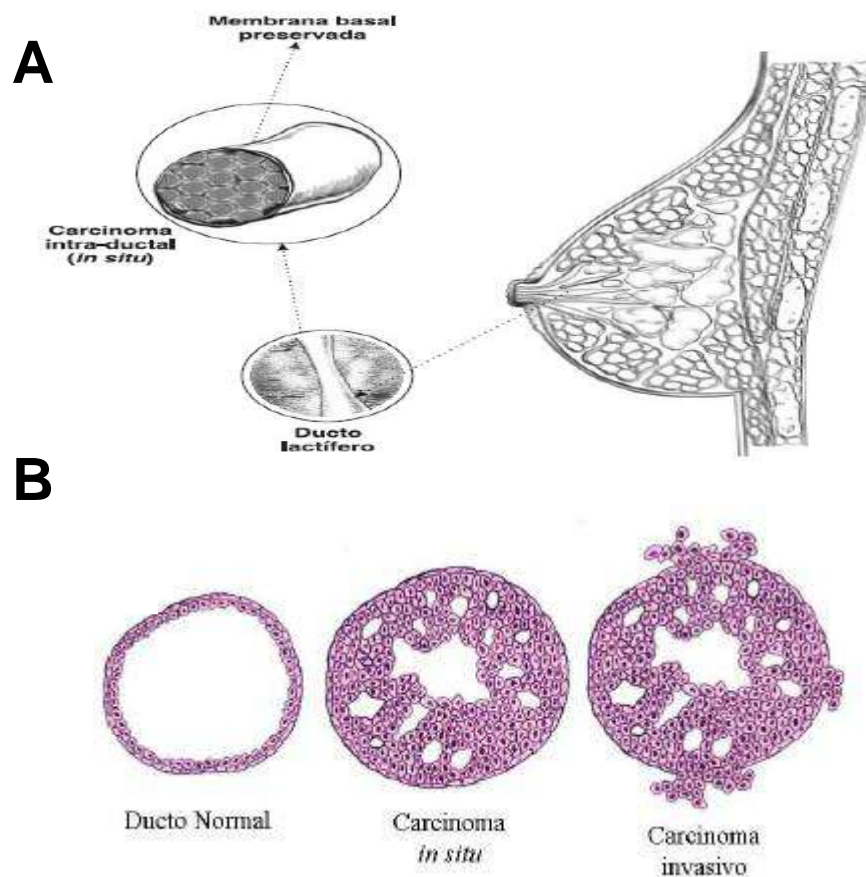


Figura 1. A – Estrutura da Gândula Mamária; **B** - Esquema de progressão tumoral em câncer de mama. Fonte: Ministério da Saúde, 2001.

3.2.2 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO CARCINOMA MAMÁRIO SEGUNDO O SISTEMA TUMOR-NÓDULO-METASTÁSE (TNM)

O tamanho do tumor é considerado um dos fatores prognósticos mais importantes no câncer de mama, e quanto maior o tamanho do tumor, maior a probabilidade de comprometimento de linfonodo axilar, com redução no intervalo livre de doença e sobrevida. Vários estudos demonstraram relação inversa entre tamanho do tumor e sobrevida (INSTITUTO DO CÂNCER, 2010; SENISKI, 2008).

Tumores menores que 10 mm e tumores com 17 a 22 mm têm sido associados com uma sobrevida de 5 anos de 86% e 59%, respectivamente. Desta forma, uma classificação abrangendo as características clínicas e histopatológicas do carcinoma mamário avaliando o tamanho do tumor, o comprometimento do linfonodo axilar e a evidência de metástases foi desenvolvida pelo *International Union Against Cancer* (IUAC), originando o sistema Tumor-Nódulo-Metástase (TNM) (SENISKI, 2008).

Com base nesse sistema o estadiamento clínico deste tumor pode ser determinado conforme descrito no quadro (BARROS et al, 2001).

T-Tumor	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intraductal ou carcinoma lobular in situ ou doença de Paget da papila sem tumor.
	Tumor com 2 cm ou menos em sua dimensão
T1	T1a- Tumor com mais de 0,5 cm ou menos em sua maior dimensão
	T1b- Tumor com mais de 0,5 cm e até 1 cm em sua maior dimensão
	T1c- Tumor com mais de 1 cm e até 2 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica ou à pele
	T4a- Extensão da parede torácica
	T4b- edema (incluindo peau d'orange) ou ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos satélites, confinados à mesma mama
	T4c- T4a e T4b associados
	T4d- Carcinoma inflamaório

N- Linfonodais regionais	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por ex. foram removidos previamente)
N0	Ausência de metástase nos linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo (s) auxiliar (es) homolateral (is) movel (is)
N2	Metástase em linfonodos auxiliares homolaterais Fixos uns aos outros ou a outras estruturas
N3	Metástase nos linfonodos da cadeia mamária interna homolateral
M-Metástase a distância	
Mx	A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância (incluindo as metástases nos linfonodos supraclaviculares).

Figura 2: Classificação clínica do câncer de mama pelo sistema TNM. Fonte: Adaptado do INCA, 2004.

Baseado ainda no sistema TNM temos uma subclassificação referente a várias combinações clínicas pertinentes a evolução do câncer de mama, as quais recebem o nome de estágio: 0 ,(carcinoma *in situ*); I (tumor com ≤ 2 cm) II (tumor com 2 a 5 cm) ;III (tumor $>$ de 5 cm) e IV (metastização) (LISBOA , 2009; BARROS et al, 2001; CARVALHO, 2010; SENISKI, 2008).

3.2.3 AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO DE LINFONODOS AXILARES

A presença ou não de comprometimento de linfonodo axilar assim como o número, tamanho, localização e coalescência dos linfonodos são importantes fatores prognósticos no câncer de mama. O comprometimento do linfonodo axilar pode ser conseqüente à agressividade do tumor primário, com tendência à metástase para outros órgãos. Vários estudos têm demonstrado pior prognósticos quando há comprometimento dos linfonodos axilares, comparados com axilas livres de tumor (LISBOA , 2009; BARROS et al, 2001; CARVALHO, 2010).

O valor prognóstico de comprometimento axilar também é avaliado pelo nível em que se encontram os linfonodos metastáticos. A abordagem axilar pode variar desde dissecação total da axila, pequenas amostras ou, conforme descrito recentemente, pela identificação do linfonodo sentinela (LS). O LS é o primeiro linfonodo a drenar as micrometástases do tumor primário. Sua identificação é realizada através de injeção de corantes vitais ou radiofármacos, seguido de linfocintilografia e uso de detector portátil de radiação (probe) (BARROS et al, 2001; INSTITUTO DO CÂNCER, 2010).

3.2.4 CLASSIFICAÇÃO DA GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA SEGUNDO O SISTEMA DE SCARF-BLOOM-RICHARDSON (SBR)

A graduação histológica dos tumores de mama é importante fator prognóstico clínico e se baseia nas características arquiteturais do tumor (grau histológico), do núcleo (grau nuclear), e na proliferação das células neoplásicas (índice mitótico). Desde Greenough (1925), que demonstrou pela primeira vez a relação entre grau histológico do tumor e sobrevida, vários autores têm tentado melhorar e uniformizar os sistemas de avaliação histopatológica (LISBOA, 2009; CARVALHO, 2010; COSTANZA, CHEN, 2010).

Assim, de acordo com esses parâmetros foi definido o sistema de Scarff-Bloom- Richardson (SBR) em 1957, modificado por Elston-Ellis-1998, que define três graus de diferenciação histológicas, obtidos pela soma de três variantes: Formação tubular, pleomorfismo nuclear (descreve a forma do núcleo) e índice mitótico (avalia o número de mitoses encontradas na amostra) graduados em escores 1, 2, 3, respectivamente. A soma dos pontos dos três componentes determina a graduação histológica em: I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (fracamente diferenciado) (LISBOA, 2009; BARROS et al, 2001; CARVALHO, 2010).

A graduação histológica é aplicável a todos os carcinomas mamários, e esta tende a aumentar junto com o tamanho tumoral e o acometimento linfonodal, com importante influência negativa no prognóstico (BARROS et al, 2001).

4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

4.1 AUTOEXAME DAS MAMAS

O autoexame das mamas faz parte da estratégia do rastreamento do câncer de mama e deve ser realizado mensalmente, de preferência uma semana após o início da menstruação a partir dos 20 anos de idade e para as mulheres que não menstruam, deve-se orientar a escolha arbitrária de um dia do mês para a realização do autoexame (INSTITUTO DO CÂNCER, 2010; BARROS et al, 2001).

As mulheres devem estar alerta ao fato de que as mamas nem sempre são rigorosamente iguais e de que um nódulo mamário nem sempre é indicador de uma neoplasia maligna. A importância do autoexame está na sua realização periódica mensal, pois uma vez que a mulher tenha como referência a palpação habitual normal, se houver uma alteração, esta logo será percebida. Isso ocorre em 90% dos casos, onde é a própria mulher quem descobre estas alterações mamárias (NAKAMATU, 2008; SANTOS, 2008).

A técnica para a realização do autoexame das mamas se espelha naquela do exame clínico realizado por médicos, sendo que as pacientes devem aprender a examinar suas mamas em várias posições. A palpação é realizada com os dedos da mão esquerda palpando a mama direita e vice-versa (LISBOA, 2009; INSTITUTO DO CÂNCER, 2010).

4.2 MAMOGRAFIA

A mamografia é a radiografia da mama que permite a detecção precoce do câncer. É capaz de mostrar lesões, em fase inicial, muito pequena (milímetros), ou seja, as chamadas lesões pré-clínicas as quais apresentam melhor resposta terapêutica e capacidade de cura (INSTITUTO DO CÂNCER, 2010; GODINHO, KOCH, 2004).

Em virtude de ainda ser um método caro em nosso meio, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda hoje a realização da mamografia anualmente nos casos de exame clínico suspeito e em mulheres com situação

de riscos, com idade igual ou maior de 40 anos, mesmo que não apresentem alterações no exame clínico. A mamografia é realizada em aparelho de raios X apropriado, chamado mamógrafo e seu acesso encontram-se garantido através da lei federal 11.664/2008 (MS), como parte da prevenção secundária ao rastreamento de controle do câncer de mama (LISBOA, 2009; BRASIL, 2008).

A realização do exame dar-se por meio da compressão das mamas, onde são feitas duas incidências (crânio-caudal e médio-lateral oblíqua) de cada mama. O desconforto provocado pela mamografia é discreto e suportável. Os sinais radiológicos de malignidade são divididos em diretos e indiretos. Os sinais diretos são os nódulos, as microcalcificações e as densidades assimétricas focais ou difusas. Constituem sinais indiretos: as distorções parenquimatosas, dilatação ductal isolada, espessamento cutâneo, retração da pele e/ou complexo aréolo-papilar e linfonodopatia axilar. O nódulo muito denso e de contorno espiculado tem grande possibilidade de representar um câncer (GODINHO, KOCH, 2004; SENISKI, 2008).

De acordo com Biazús e colaboradores (2001) no ano de 1998, foi criada uma padronização dos laudos de mamografia, à qual foi dado o nome de BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data Systems*), proposta pelo Colégio Americano de Radiologia, como segue:

BI-RADS 0: necessita estudo complementar;

BI-RADS 1: mamografia normal;

BI-RADS 2: achados benignos;

BI-RADS 3: achados provavelmente benignos;

BI-RADS 4: achados suspeitos;

BI-RADS 5: achados altamente suspeitos.

4.3 ULTRA-SONOGRAFIA

A ultra-sonografia é um exame realizado com um aparelho que emite ondas de ultrassom e que, através do registro do eco, dá-nos informações da textura e conteúdo de nódulos mamários. Na maioria dos casos será método complementar da mamografia. A ultra-sonografia tem grande aplicação na

diferenciação entre tumores císticos e sólidos e também é capaz de identificar lesões no interior de cisto, indicando a retirada do cisto através de cirurgia. Este exame tem melhor resultado quando feito em mamas densas, com tecido glandular exuberante, como as mamas das mulheres jovens < 35 anos (NAKAMATU, 2008; SANTOS, 2008).

4.4 MARCADORES TUMORAIS

Os marcadores tumorais (ou marcadores biológicos) são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e/ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas. Tais substâncias funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidas diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor (LISBOA, 2009; CARVALHO, 2010; COSTANZA, CHEN 2010; MACHADO, 2007).

Os marcadores tumorais, em sua maioria, são proteínas ou pedaços de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios. Esses marcadores podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico, além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento (LISBOA, 2009; CARVALHO, 2010; MACHADO, 2007).

Podem ser caracterizados ou quantificados por meio da técnica de imunohistoquímicos nos cortes de tecidos congelados ou em cortes obtidos de tecido embebido em parafina (arquivo). Cada marcador tumoral tem um valor de referência determinado; taxas acima do valor de referência, apresentadas por pacientes, devem ser investigadas (CARVALHO, 2010; MACHADO, 2007).

Mais de 100 fatores tem sido relacionados como marcadores prognósticos em câncer de mama, estudados através de exames anatomopatológicos, imunohistoquímicos ou biologia molecular (CARVALHO, 2010; PIRES, 2010; SILVA et al, 2002).

4.5 IMUNOHISTOQUIMICA (IHQ)

É o processo de detecção da expressão de proteínas localizadas nas células dos tecidos utilizando o princípio antígeno/anticorpo, sendo largamente utilizada no diagnóstico e prognóstico do câncer de mama, apresentando as seguintes vantagens (SANTOS, 2008; EISENBERG, KOIFMAN, 2001).

- a) Possibilidade de trabalhar com material de arquivo;
- b) Detectar receptor hormonal (RH) em espécimes pequenos;
- c) Permitir análise visual das células positivas para RH (se ela é neoplásica ou não neoplásica ou se é lesão *in situ* ou invasora);
- d) É o método mais econômico.
- e) Facilidade técnica.

4.6 IMUNOHISTOQUÍMICA PARA RECEPTORES DE ESTRÓGENO E PROGESTERONA

Estrógeno e progesterona são hormônios femininos circulantes que se ligam aos seus respectivos receptores hormonais, mediando suas funções sexuais e gestacionais. Diante do diagnóstico de câncer, os especialistas analisam o tecido tumoral retirado durante a biópsia para verificar se as células cancerígenas do tecido possuem receptores para um desses hormônios. através da técnica de IHQ. Mulheres cujo câncer é positivo para receptores de estrógeno ou progesterona parecem ser as que mais se beneficiam da terapia hormonal e um prognóstico mais favorável. Em geral, a positividade dos tumores para RE varia de 60 a 80%, enquanto que para RP, de 44 a 61% (CARVALHO, 2010; COSTANZA, CHEN, 2010).

A avaliação da imunopositividade nuclear com o anticorpo anti receptor de estrogênio deve ser considerada como resultado positivo e indicativa de terapia antiestrogênica para a paciente. O resultado é informado como o valor percentual das células neoplásicas do componente infiltrante com imunopositividade nuclear (NAKAMATU, 2008; PIRES, 2010; SILVA et al, 2002).

4.7 RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO HUMANO TIPO 2 (HER-2)

Os receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) são receptores transmembrana que, em condições normais, regulam o crescimento, a proliferação e a sobrevivência celular. Cada receptor consiste em um sítio extracelular (segmento lipofílico transmembrana) e um sítio tirosina-quinase intracelular. O sítio tirosina-quinase é ativado por um processo de dimerização, geralmente induzido por um ligante. Já o sítio extracelular pode adotar uma conformação fixa semelhante a um estado de ativação contínua, permitindo a dimerização mesmo na ausência de uma cascata de reações enzimáticas e sinais para a proliferação e manutenção da vida celular (LISBOA, 2009; CARVALHO, 2010; COSTANZA, CHEN, 2001; NAKAMATU, 2008).

A proteína Her 2, um receptor de atividade tirosina-quinase, encontra-se superexpressa em cerca de 30% dos carcinomas ductais invasores, e a superexpressão proteica está geralmente associada à amplificação gênica. O oncogene HER-2 está localizado no cromossomo 17,q 21 conferindo um comportamento biológico agressivo aos tumores malignos, e um pior prognóstico as pacientes acometidas com tal agravo (HADDAD, 2010; CARVALHO, 2010; COSTANZA, CHEN, 2001; Oliveira et al, 2003).

Esta proteína auxilia a equipe médica na adoção de protocolos de tratamento mais específicos, individualizado para cada caso, bem como as pacientes que se beneficiarão com a terapêutica do anticorpo monoclonal específico para o Her-2, o trastuzumab, diante do escore 3+ na IHQ (HADDAD, 2010; INSTITUTO DO CÂNCER, 2010).

O trastuzumab foi um dos primeiros agentes biológicos utilizados com sucesso no carcinoma mamário metastático e atualmente nos estágios iniciais, com superexpressão do HER-2, e seu mecanismo de ação ocorre através do bloqueio das ligações na porção extracelular desses receptores. Dessa forma, as vias de sinalização intracelulares que determinam a proliferação celular são inibidas, culminando em efeito citostático e também citotóxico do tecido (HADDAD, 2010; OLIVEIRA et al, 2003; NAKAMATU, 2008).

De acordo com o painel de anticorpos monoclonais e/ou policlonais utilizados na reação de IHQ, para imunocoloração de HER-2 tem-se o seguinte escore de interpretação (MACHADO, 2006; EISENBERG, KOIFMAN, 2001): (0) = Ausência de imunorreatividade em padrão de membrana em > 90% das células tumorais (resultado negativo); (1+) = imunorreatividade discreta, quase imperceptível em > 10% das células tumorais (indica resultado negativo); (2+) = imunorreatividade discreta a moderada em > 10% das células tumorais (indica resultado inconclusivo); (3+) = imunorreatividade intensa e completa em membrana de 10% das células tumorais. (indica positividade da superexpressão). Esses escores podem ser evidenciados na figura 2 (EISENBERG, KOIFMAN, 2001).

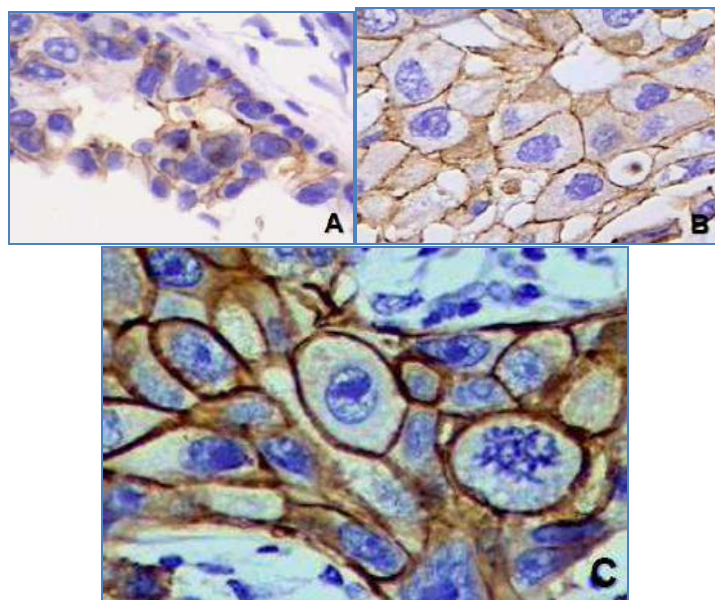


Figura 3: Imunohistoquímica para o marcador HER-2. Em (A) temos o escore 1, em (B) o escore 2+ e em (C) o escore 3+. Fonte: Manual de Histologia, 2003.

terapêutica a ser instituída (EISENBERG, KOIFMAN, 2001).

O método imuno-histoquímico é atualmente método mais empregado para a detecção de HER-2/neu, sendo mais conveniente que outras análises, não somente porque a técnica é mais fácil, mas também porque existem evidências de que a despeito da alta correlação entre a amplificação do gene e

a expressão aumentada de HER-2/neu, esta última pode estar presente sem a amplificação do gene (CARVALHO, 2010; EISENBERG, KOIFMAN, 2001).

A imuno-histoquímica pode ser afetada por uma variedade de fatores, incluindo diferentes métodos de fixação do tecido, o uso de diferentes métodos de recuperação (retrieval) de antígenos, o uso de diferentes anticorpos, e diferentes critérios para a avaliação da coloração nos cortes. Ao se investigar a expressão aumentada de HER-2/neu por imuno-histoquímica, a coloração da membrana deve ser considerada como um sinal confiável dessa expressão aumenta (EISENBERG, KOIFMAN, 2001; SILVA et al, 2001).

4.8 PROTEÍNA P53

O gene supressor de tumor TP53 (p53), localizado no cromossomo 17p12 codifica uma fosfoproteína de 53 kDa denominada proteína p53, que desempenha um importante papel no controle do ciclo celular e previne o aparecimento de câncer. A proteína p53 tem o papel de bloquear a divisão celular em células que sofreram injúrias no seu DNA, dando tempo para a sua reparação. A perda da função desse gene pode estar relacionada tanto à iniciação quanto à progressão tumoral (CARVALHO, 2010; NAKAMATU, 2008; SILVA et al, 2002).

Para demonstrar sua importância, cita-se o fato de que suas mutações constituem a anormalidade molecular mais comumente encontrada nos tumores sólidos do homem e são achadas numa alta proporção dos tumores de mama, onde estão associadas a tumores mais agressivos e a um pior prognóstico, possivelmente pela perda de um mecanismo de controle inibidor da proliferação celular (COSTANZA, CHEN, 2010; OLIVEIRA et al, 2003).

Recentes estudos têm apontado uma boa correlação entre os resultados de imunohistoquímica e a ocorrência de mutações detectadas por métodos moleculares, sobretudo quando se consideram tumores com pelo menos 25% de células positivamente coradas. Alguns estudos tem relatado a existência de uma associação entre a amplificação do oncogene HER-2 e o

acúmulo da proteína p53, como sendo as duas anormalidades genéticas mais encontradas nos carcinomas mamário (NAKAMATU, 2008; SILVA et al, 2002).

4.9 MIB-1 e Ki-67

A MIB-1 e a Ki67 são proteínas nucleares não-histonas encontradas em todas as fases do ciclo celular, exceto na fase G0, sendo estes considerados marcadores de proliferação celular, relacionados ao processo de crescimento tumoral e risco de recidivas (SILVA et al, 2002; BIAZUS, 2010).

O antígeno Ki-67 é descrito como excelente marcador da atividade proliferativa, porém seu uso está restrito em material fresco congelado. O MIB-1 constitui um anticorpo monoclonal produzido pelos recombinantes do Ki-67 com característica equivalente, sendo resistente à formalina. Uma alta proporção de células tumorais coradas pela técnica da IHQ utilizando anticorpos monoclonais específicos para Ki-67 associa-se positivamente a um tumor de pouca diferenciação e inversamente aos números de receptores estrogênicos, indicando um pior prognóstico (SILVA et al, 2002; BIAZUS, 2010).

4.10 BIÓPSIAS

As biópsias estão indicadas como recurso final para a exclusão ou para a confirmação do diagnóstico de câncer de mama. As biópsias podem ser realizadas de duas formas distintas:

- Punção-biópsia: realizada com uma agulha, conectada a uma pistola, a qual retira pequenos fragmentos do nódulo; este procedimento deve sempre ser acompanhado por algum exame de imagem;
- Biópsia cirúrgica: consiste na retirada do nódulo ou das calcificações através de um procedimento cirúrgico; o material é encaminhado para avaliação histológica (SCHONS, 2010).

4.11 PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA INA (PAFF)

A PAAF foi proposta como teste diagnóstico, pela primeira vez, em 1930. Martin e Ellis relataram o uso desse método na abordagem de 65 casos de tumores de diversos órgãos, descrevendo seis casos de punções de mama, anos mais tarde foram publicados estudos em que se avaliaram os riscos relacionados ao exame e as suas principais vantagens e desvantagens, mostrando-se como um bom método diagnóstico (ALMEIDA et al. 1998).

A partir dessa época, iniciaram-se as avaliações com estudos do tipo validação de testes diagnósticos, principalmente em países europeus. Posteriormente, retomaram-se estudos norte-americanos com o uso deste teste, baseando-se na excelente experiência obtida nos países escandinavos (ALMEIDA et al. 1998).

Em recente publicação elaborada pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América, foram reunidas recomendações para o uso da PAAF em lesões mamárias. A importância desse método foi reconfirmada, desde que realizado por profissional com treinamento adequado. Uma taxa de lâminas com material insuficiente inferior a 20%, taxa de falsos positivos inferior a 1%, além de avaliação regular da taxa de resultados falso negativos fazem parte de critérios de qualidade fundamentais para utilização do método (ALMEIDA et al. 1998).

A PAAF, que está sendo cada vez mais usada na prática clínica, fornece material para exame da morfologia celular de determinada lesão. Se analisado por citopatologista experiente, é possível o diagnóstico citológico de uma série de lesões benignas e malignas, baseado nas alterações de celular, coesão celular, características do núcleo e da distribuição da cromatina (ALMEIDA et al. 1998).

Desde que realizada com técnica adequada, possui alto índice de concordância com o diagnóstico histológico, podendo ser repetida, se necessário, além de ser um procedimento ambulatorial, com mínimo gasto material. O uso desse método tem-se ampliado na abordagem de pacientes com nódulos mamários palpáveis, principal forma de apresentação das neoplasias mamárias em nosso país. Entre os métodos usados para o

diagnóstico diferencial de lesões mamárias palpáveis, realmente a PAAF parece ser o exame isolado com o melhor desempenho (ALMEIDA et al. 1998).

4.12 MÉTODOLOGIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAFF)

As PAAF são realizadas por um único examinador, usando-se seringas descartáveis de 20 ml, empunhadura metálica, agulhas descartáveis 21 G1 de 25x8. Após a apreensão do nódulo, procedeu-se à punção e aspiração do mesmo com movimentos de ir e vir no interior da massa, até à visualização do material. Prepararam-se, em média, quatro lâminas por nódulo, fixadas em álcool a 95% mais carbowax a 5%, e depois preservadas em álcool-éter. Posteriormente são enviadas ao laboratório de Citologia, onde serão coradas com hematoxilina, EA 36 e *orange*, posteriormente analisadas por médico citologista. Nos casos com material insuficiente ou insatisfatório para diagnóstico, é realizada uma segunda punção (ALMEIDA et al. 1998).

Os diagnósticos citológicos são fornecidos baseando-se nas alterações de celularidade, coesão celular, características do núcleo (tamanho e forma) e na distribuição da cromatina. Os resultados do exame citológico são divididos em benignos (Figura 4 e 5), suspeitos, malignos (Figura 6) e insuficientes/insatisfatórios (ALMEIDA et al. 1998).

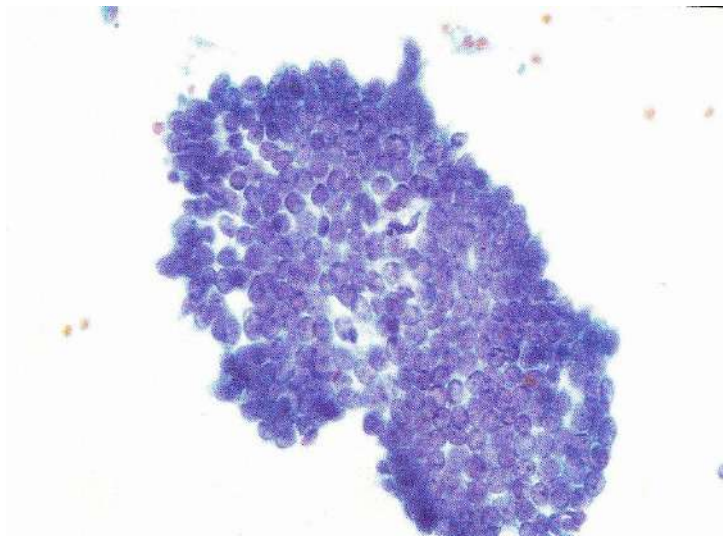


Figura 4: Células ductais benignas. Fonte: Manual de Histologia, 2003.



Figura 5: Fibroadenoma. Fonte: Manual de Histologia, 2003.

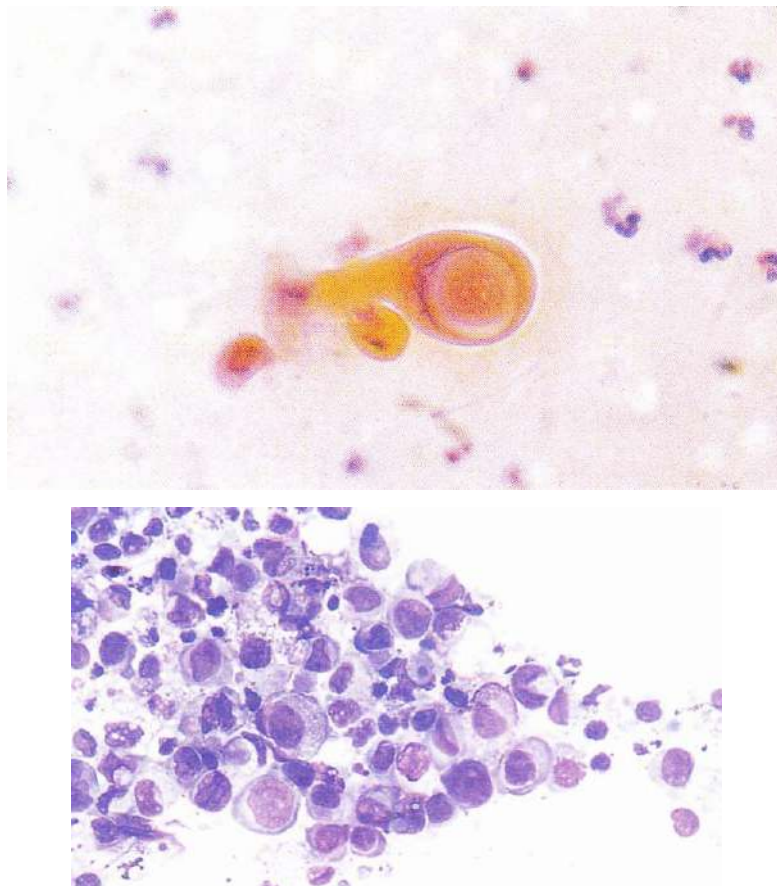


Figura 6: Tumor maligno da mama. Fonte: Manual de Histologia, 2003.

5 CONCLUSÕES

O controle do câncer de mama representa, atualmente, um dos grandes desafios para as políticas públicas de saúde no Brasil. Isto tem implicado no desenho de estratégias direcionadas, que culminam na disponibilidade de métodos diagnósticos precoces, terapêutica específica e acompanhamento multidisciplinar aos pacientes.

Neste contexto, o conhecimento dos métodos diagnósticos têm contribuído de forma decisória nas condutas terapêuticas, através da utilização na rotina clínica do método da PAFF, o qual tem sido considerado como uma ferramenta indispensável no diagnóstico precoce do carcinoma mamário, com isso pode-se concluir que é um meio de reduzir a incidência de óbitos de mulheres acometidas por esta patologia, tendo em vista que a sobrevida é maior quando diagnosticado nos estádios iniciais.

O atraso no diagnóstico do carcinoma mamário, está relacionado ao tempo que a paciente demora a procurar os serviços de saúde, seja por baixo nível educacional, falta de conhecimento sobre a gravidade dos sintomas e seus fatores de risco, desconhecimento dos benefícios potenciais da detecção precoce do câncer e existência de perspectivas fatais sobre a doença, como também por fatores genéticos, dentre outros.

É de importância clínica, observar o intervalo de tempo entre a mamografia e a biópsia, o resultado da biópsia e a cirurgia, e o resultado do exame anatomopatológico e o início do tratamento.

Dentre os meios de diagnóstico precoce de carcinoma mamário, a ultrassonografia é o método adjunto da mamografia e do exame físico na detecção e no diagnóstico das doenças mamárias, é o principal método suplementar da mamografia no rastreamento no câncer de mama em mulheres com mamas relativamente densas buscando detectar lesões ocultas no autoexame na mamografia, entretanto apresenta limitações no que diz respeito à detecção de microcalcificação, o que indica a realização da biópsia.

Essa abordagem vem se destacando positivamente na determinação das condutas terapêuticas aplicadas em casos específicos de câncer de mama, otimizando assim a qualidade de vida das pacientes acometidas por essa patologia.

6 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, O. J.; ALVARENGA; M.; CECATTI, J. G.; JORGE, J. P. N.; TAMBASCIA, J. K. et al. Punção Aspirativa por Agulha Fina: Desempenho no Diagnóstico Diferencial de Nódulos Mamários Palpáveis. **RBGO**, v. 20, nº 8, 1998.

BARROS, A. C. S. D.; BARBOSA, E. M.; GEBRIM, L. H.; ANELLI, A.; FIQUEIRA FILHO, A.; DEL GIGLIO, A.. **Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**. 1-13, 2001.

BIAZUS, J. **Tipos de Câncer de Mama**. Acesso em: 02. Dez. 2010. Disponível em: <<http://www.jorgebiazus.com.br/tiposdecancer.htm>>.2010.

BRASIL, Ministério da Justiça. Datadez. **Lei número 11.664/2008**. Acesso em: 11. Nov. 2010. Disponível em: <www.datadez.com.br/content/legislacao>. 2010.

BRITO, N. M. B.; SAMPAIO, P.C.M.; CASTRO, A. A. H.; OLIVEIRA, M. R. Características clínicas de mulheres com carcinoma ductal invasivo submetidas à quimioterapia neoadjuvante. **Rev Para Med**. 21(4):1-10, 2007.

CARVALHO, M. T. Avaliação de fatores prognósticos em tumores de mama nos estádios 2A e 3B e sua correlação com sobrevida. **Tese de doutorado**. Universidade de São Paulo. 2010.

COSTANZA, M. E.; CHEN, W. Y. Epidemiology and risk factors for breast câncer. **UpToDate Patient Preview**. Acesso em: 10. Out. 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do>>. 2010.

EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Câncer de mama: marcadores tumorais. **Rev Bras Cancerologia**. 47(4):377-88, 2001.

GODINHO, E. R.; KOCH, H. A. Rastreamento do CA de mama: aspectos relacionados ao médico. **Radiol Bras**. 37(2):91-9, 2004.

HADDAD, C. F. Trastuzumab no câncer de mama. **Femina**. 38(2):73-77, 2010.

INSTITUTO DO CÂNCER. **Consenso do controle do CA de mama**. Acesso em: 20. Nov. 2010. Disponível em: <www.inca.gov.br/publicacoes/consensoi-2004>. 2010.

_____. **Fisiopatologia do Câncer**. Acesso em: 08. nov. 2010.

Disponível em:<www.inca.gov.br/enfermagem/docscap2pdf.fisiopatologiadocancer>.2010

LISBOA, L. F. Tendências da incidência e da mortalidade do CA de mama no município de São Paulo. **Tese de doutorado**. Universidade de São Paulo. 2009.

MACHADO, V. F. Importância da detecção precoce do câncer de mama **Monografia de especialização**. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba. 2007.

MARTIN, H. E; ELLIS, E.B. Biopsy by needle puncture and aspiration. **Ann Surg**, 92: 169-81, 1930.

NAKAMATU, T. Estudo da expressão da proteína BCL-2 em mulheres com carcinoma ductal invasivo de mama. Correlação anatomopatológica e da sobrevida. **Dissertação de mestrado**. Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, 2008.

OLIVEIRA MA, SANTOS GC, KANAMURA CT, ALVES VAF. Imunoexpressão da proteína Her-2 em punção aspirada com agulha fina de carcinoma de mama: correlação com os achados da peça cirúrgica. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 25(1):23-28, 2003.

PIRES, A. R. C. **Imunohistoquímica no Câncer de Mama**. Acesso em: 02. dez 2010. Disponível em: <www.fontemed.com.br>. 2010

SANTOS, G. R. Expressão de receptores hormonais, HER-2 e Ki-67 em doença de Paget de mama. **Tese de doutorado**. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2008.

SCHONS, K. R. Índice e durabilidade do processo de amamentação em mulheres com diagnóstico positivo para o câncer de mama. **Trabalho de Conclusão de Curso em enfermagem**, Novo Hamburgo, Universidade FEEVALE. Disponível em: <<http://ged.feevale.br/bibvirtual/monografiakatiashons>>. Acesso em: 23. Julh. 2013, 2010.

SENISKI, G. G. Análise do perfil de metilação do promotor do gene ADAM33 e sua correlação clínica com câncer de mama. **Dissertação de mestrado**. Departamento de Patologia. Centro de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná. 2008.

SILVA, A. S.; ROPELATTO, C.; FILIPPINI, C. A. F.; BRANCHINI, E.; BAGATINI, F.; BROCARDI, G. A. Ocorrência do CA de mama no Brasil e no estado de Santa Catarina. **NewsLab**, 52:98-110, 2002.

SILVA, D. M.; SADDI, V. A.; MOMOTUCK, E. G. Marcadores moleculares associados ao CA de mama não metastático. **Rev Bras de Cancerologia**, 48(1):39-48, 2002.

ANEXO
DECLARAÇÃO

Eu, **Edilza Maria da Silva Gondim**, portadora do documento de identidade RG 2384072 SDS/PE, CPF nº 372958704-82, aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação Citologia Clínica, do programa de *Lato Sensu* da FBV – FACULDADE BOA VIAGEM, sob o nº CC 11249 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

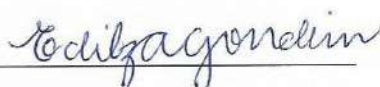
Sou a legítima autora da monografia cujo título é: “**IMPORTÂNCIA DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CARCINOMA MAMÁRIO**”, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;

1. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, 18 / Dezembro de 2013.



Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo
funcionário da Secretaria da Pós-
Graduação *Lato Sensu*