

# A IMPORTÂNCIA DO CÂNCER MAMÁRIO

## THE IMPORTANCE OF BREAST CANCER

Fabiana R Rodrigues<sup>1</sup>, Mariana SS Ferreira<sup>2</sup>, Patrícia M Ventura<sup>2</sup>, Mayra C Rochael<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doutora em Anatomia Patológica; médica e professora assistente do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói-RJ, Brasil. <sup>2</sup> Acadêmica de Medicina e aluna de iniciação científica da UFF – Niterói-RJ, Brasil. <sup>3</sup> Doutora em Anatomia Patológica; médica e professora associada do Departamento de Patologia da UFF – Niterói-RJ, Brasil

### RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama é o segundo (15%) tipo de câncer mais frequente no mundo depois do pulmonar (25 a 50%), excluindo-se os tumores da pele. No Brasil, o câncer de mama é o que mais causa mortes entre as mulheres. Segundo o Instituto Nacional de Câncer, o risco estimado é de 52 casos a cada 100 mil mulheres. **Objetivo:** Trata-se de pesquisa qualitativa e descritiva, tendo por objetivos identificar e analisar a literatura científica sobre câncer de mama. **Métodos:** Revisão bibliográfica baseada em artigos publicados de 1959 a 2011 no MEDLINE/PubMed, SciELO e LILACS, nos quais as opções de diagnóstico e terapêutica são revistas. **Resultados:** Da leitura da literatura médica no período citado obtiveram-se os seguintes resultados principais: 1. A principal forma de apresentação clínica é um nódulo ou tumor palpável maior que 2 cm, entre 35 e 49 anos, e com história familiar positiva para câncer de mama (aproximadamente 10% do total). 2. Os fatores prognósticos e preditivos *mais importantes* são o estágio do tumor, o tipo histológico e os receptores hormonais. 3. O exame clínico e a mamografia são importantes métodos diagnósticos, porém não dispensam o exame histopatológico. 4. As opções terapêuticas cirúrgicas, químico e radioterápicas, dependem do estadiamento do paciente. **Conclusão:** A *deteção precoce* dessa neoplasia é de grande importância, com o objetivo de cura, porém esta pode não ser alcançada em todos os casos, devido à variação dos fatores de risco e às características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia. Campanhas educativas e de divulgação constantes no setor da saúde podem ampliar a detecção precoce, evitando morbidade e mortalidade.

**Palavras-chave:** câncer de mama; epidemiologia; diagnóstico, fatores prognósticos, imuno-histoquímica

### ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is the second (15%) most frequent cause of cancer mortality in the world, after lung (25% to 50%) excluding skin tumors. In Brazil, breast cancer is the leading cause of deaths among women. According to the National Cancer Institute the estimated risk is 52 cases per 100,000 women. **Objective:** This is a qualitative and descriptive research, with the objective to identify and analyze the scientific literature on breast cancer. **Methods:** A literature review based on articles published in from 1959 through 2011 in MEDLINE/PubMed, SciELO and LILACS, in which the diagnostic and therapeutic options are reviewed. **Results:** From the aforementioned medical literature we could extract the following main results: 1. The main presentation is a palpable lump or tumor greater than 2 cm, between 35 and 49 years, and with a family history of breast cancer (approximately 10% of total). 2. The *most important* prognostic and predictive factors are the tumor stage, histological type and hormone receptors. 3. Clinical examination and mammography are important diagnostic methods, but do not release histopathology. 4. Treatment options either surgical, chemotherapy or radiotherapy depend on patient stage of the disease. **Conclusion:** *Early detection* of cancer is of great importance, but cure can not be achieved in all cases due to the variation of risk factors and genetic traits that are involved in its etiology. Frequent informative educational programs may enhance early detection preventing morbidity and mortality.

**Keywords:** breast cancer, epidemiology, diagnosis, prognostic factors, immunohistochemistry

O câncer de mama é o segundo (15%) tipo de câncer mais frequente no mundo, depois do pulmonar (25 a 50%), excluindo o carcinoma de células escamosas e o carcinoma basocelular da pele. Na população mundial, a sobrevida média após 5 anos é de 61%. A cada ano, a incidência de casos novos de câncer de mama em mulheres chega a 31%<sup>1</sup>. É provavelmente o câncer mais temido pelas mulheres, devido à sua alta frequência, sobretudo pelos seus efeitos psicológicos, que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal<sup>2</sup>.

Apesar de considerada doença de bom prognóstico quando diagnosticada e tratada na fase precoce, as taxas de mortalidade continuam elevadas. No Brasil, segundo o Instituto Nacional

de Câncer (INCA), o número de casos novos estimado desta neoplasia maligna em 2012 será de 52.680, com risco de 52 casos a cada 100 mil mulheres. Excluindo os tumores de pele não melanoma, este tipo de câncer é, também, o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (69/100 mil), Sul (65/100.000), Centro-Oeste (48/100.000) e Nordeste (32/100.000). Na região Norte é o segundo tumor mais incidente (19/100.000), depois do câncer de colo uterino<sup>3</sup>.

O câncer de mama na mulher é relativamente raro antes dos 35 anos de idade, mas acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente. A idade da paciente, menor de 35 anos ou maior de 49 anos, é fator de pior prognóstico. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos, havendo redução nas décadas seguintes. Essa mudança no comportamento da taxa é conhecida na literatura como gancho (*hook*) de Clemmesen e tem sido atribuída à menopausa. Em homens, a incidência mundial de câncer mamário é de 1 a 4%, indicando que esta doença no sexo masculino é rara, ocorrendo entre 65 e 67 anos, aproximadamente 10 anos mais tarde que no câncer de mama feminino<sup>4</sup>.

História familiar é importante fator de risco para o câncer de mama, aumentando o risco em duas a nove vezes mais, especialmente se um ou mais parentes de primeiro grau (mãe ou irmã) foram acometidos antes dos 50 anos de idade. Entretanto, o câncer de mama de caráter familiar corresponde a apro-

### Endereço para correspondência:

**FABIANA RESENDE RODRIGUES**

Hospital Universitário Antonio Pedro

Rua Marques de Paraná, 303

Departamento de Patologia – 4º andar

Centro, Niterói, RJ - Brasil. CEP: 24033-900

Tel.: 55(21) 2629-9033 ou 2629-9108

**E-mail: resendefr@yahoo.com.br**

Recebido em: 10.02.2012

Aprovado em: 22.06.2012

ximadamente 10% do total de casos de cânceres de mama. A menarca precoce, menopausa tardia (após 50 anos), ocorrência da primeira gestação a termo após os 30 anos e a nuliparidade constituem também aumento dos fatores de risco para o câncer de mama, em até duas a três vezes mais. Gravidez precoce e lactação representam fatores protetores<sup>5</sup>.

A associação de certos subgrupos de mulheres, como as que usaram contraceptivos orais com dosagens elevadas de estrogênio ou por longo período, ou em idade precoce ou antes da primeira gravidez, bem como a terapia de reposição hormonal em pacientes na pós-menopausa, e o risco aumentado para o câncer de mama ainda é controversa<sup>6</sup>. O câncer de mama na gravidez é termo usado para designar neoplasias malignas de mama cujo diagnóstico foi feito durante a gravidez ou até 1 ano depois do parto ou aborto, e as taxas de incidência variam de 0,2 a 3,8% entre os cânceres de mama. A maioria dos estudos demonstra pior prognóstico na gravidez, diagnosticados em estágio mais avançado, principalmente em jovens, não estando comprovado se o crescimento mais agressivo decorre dos efeitos biológicos da gravidez e/ou da demora no diagnóstico, devido às alterações anatômicas secundárias à gravidez<sup>7</sup>. A ingestão regular de álcool, mesmo em quantidade moderada, é identificada como fator de risco para o câncer de mama, assim como a exposição a radiações ionizantes em idade inferior a 35 anos<sup>8</sup>.

Em homens, estudos demonstram que o risco é maior nos pacientes em circunstâncias que resultam na maior concentração relativa de estrogênios, quando comparados com os androgênios (ingestão de estrogênios exógenos, síndrome de Klinefelter, cirrose hepática crônica, esquistossomose hepatoesplênica), obesidade, uso da maconha, orquite bilateral pregressa, exposição crônica a altas temperaturas e tratamento de câncer de próstata<sup>9</sup>.

A *detecção precoce* dessa neoplasia ainda não é totalmente possível devido à variação dos fatores de risco e às características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia. Doenças mamárias proliferativas e hiperplasias aumentam o risco de câncer mamário invasor em até duas vezes, sendo que a hiperplasia atípica aumenta em quatro vezes, e o carcinoma *in situ*, em oito vezes<sup>10</sup>. Alguns autores investigaram a presença do DNA do HPV através de reação em cadeia da polimerase (PCR), em 50 casos de carcinoma invasivo de mama e detectaram em 24 (48%) casos a presença do HPV 18. Os autores especularam que o HPV pode ser transmitido por mão do períneo feminino às mamas das pacientes e ter papel no carcinoma mamário<sup>11</sup>.

A frequência da localização do câncer de mama no quadrante superior lateral (ou externo), quadrante central (ou retromamilar) e nos demais quadrantes ocorre em 50%, 20% e 30%, respectivamente. A principal forma de apresentação sintomática do câncer de mama palpável é um nódulo ou tumor maior que 2 cm em 75% dos casos, acompanhado ou não de dor. Outras formas de apresentação são espessamento do parênquima, abaulamentos ou retrações da pele, que adquire aspecto semelhante ao da casca de laranja (*peau d'orange*), descarga papilar sanguinolenta, inversão do mamilo e linfadenomegalia axilar<sup>12</sup>.

As lesões assintomáticas detectadas na mamografia são as microcalcificações agrupadas, pleomórficas ou não, distorção arquitetural do parênquima, densidades assimétricas e nódulos sólidos. O carcinoma oculto de mama, descrito inicialmente por Halsted, em 1907, constitui condição rara, entre 0,3 a 1,0%. Mais bem designado como câncer de mama subclínico, apresenta-se através de linfadenomegalia axilar isolada, sem qualquer tumor

detectável clinicamente ou através de exames complementares; e parece ter prognóstico melhor que os outros tumores<sup>13</sup>.

Os resultados de ensaios clínicos randomizados que comparam a mortalidade em mulheres pelo rastreamento mamográfico com mulheres não submetidas a nenhuma intervenção demonstram seu papel na redução da mortalidade por câncer de mama, reforçando a importância da mamografia como método de detecção precoce. Estudos sobre a efetividade da mamografia sempre utilizam o exame clínico como exame adicional, o que torna difícil distinguir a sensibilidade do método como estratégia isolada de rastreamento. A sensibilidade varia de 46 a 88% e depende de fatores tais como tamanho e localização da lesão, densidade do tecido mamário (mulheres mais jovens apresentam mamas mais densas), qualidade dos recursos técnicos e habilidade de interpretação do radiologista. A especificidade varia entre 82 e 99% e é igualmente dependente da qualidade do exame<sup>14</sup>.

O INCA (2011) não estimula o autoexame das mamas como estratégia isolada de detecção precoce do câncer de mama. A recomendação é que o exame das mamas pela própria mulher faça parte das ações de educação para a saúde que contemplem o conhecimento e cuidado com o próprio corpo. As evidências científicas sugerem que o autoexame das mamas não é eficiente para o rastreamento e não contribui para a redução da mortalidade por câncer de mama. Além disso, o autoexame das mamas, isoladamente, traz consigo consequências indesejadas, como aumento do número de biópsias de lesões benignas, falsa sensação de segurança nos exames falsamente negativos e impacto psicológico dos exames falsamente positivos<sup>3</sup>.

O princípio do sistema TNM se baseia na prática de se dividir os casos de câncer em quatro grupos, de acordo com os chamados estádios. I e II são estádios iniciais, de bom prognóstico, e III e IV são estádios avançados, de evolução desfavorável. Isso se deve à observação, com o passar do tempo, de uma progressão regular nas taxas de sobrevida, e que eram maiores nos casos em que a doença era localizada, referidos como casos iniciais, do que naqueles em que a doença tinha se estendido além do órgão de origem, referidos como casos avançados. Na verdade, o estágio da doença, na ocasião do diagnóstico, pode ser reflexo não somente da taxa de crescimento e extensão da neoplasia, mas, também, do tipo tumoral e da relação tumor-hospedeiro<sup>15</sup>.

Alguns fatores são empregados tanto para prever a evolução da doença, como para selecionar pacientes que provavelmente se beneficiariam da adoção de terapia adjuvante complementar, aplicada após o tratamento primário, como a cirurgia. Os fatores mais importantes para o câncer de mama são: 1. o estágio do tumor, sendo este o mais importante fator; 2. o tipo histológico, sendo o medular, o colóide e o tubular aqueles de melhor prognóstico; 3. os receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP) que, quando expressos, indicam tumores responsivos à quimioterapia e ao bloqueador de RE, como tamoxifeno; 4. a aneuploidia cromossômica e a taxa de proliferação, avaliadas pelas técnicas de citometria de fluxo e técnica de FISH, respectivamente, as quais denotam a agressividade do tumor; 5. a expressão de oncogenes e a perda de genes supressores tumorais, tais como *CerbB-2* que, quando presente, indica pior prognóstico<sup>16</sup>.

No exame histopatológico a gradação histológica mais frequentemente usada é referida pelo mnemônico "TAM", no qual "T" corresponde à formação de "túbulos" baseada na classificação de Bloom & Richardson (1957)<sup>17</sup>; acrescida de "A" que é "atipia" ou características nucleares dadas por Black et

al. (1975)<sup>18</sup>, e posteriormente modificada por Elston & Ellis (1991)<sup>19</sup> em Nottingham (Inglaterra), que acrescentaram o "M", referindo-se à contagem de "mitoses" por campos de grande aumento (hpf; *high-power field*). Um escore de cada item é dado na **Tabela 1**.

O receptor de estrogênio (RE) é uma proteína nuclear responsável pela mediação dos efeitos do estrogênio no epitélio mamário. As concentrações dos RE estão presentes em 75 a 80% dos tumores mamários e aumentam linearmente com o avanço da idade. A expressão de receptores hormonais está associada à neoplasia de baixo grau histológico e com melhor resposta ao tratamento antiestrogênico. Dessa maneira, pode-se considerar o *status* hormonal no carcinoma de mama mais como fator preditivo de padrão de recorrência e sobrevida livre de doença do que prognóstico. Os RE identificados no câncer de mama e nas células de sua linhagem são importantes no processo de carcinogênese; sua inibição, seja diretamente por uso de moduladores seletivos do RE (agonistas fracos de estrogênio), ou indiretamente, através do bloqueio da conversão de androgênio em estrogênio (inibidores da aromatase), serve de base para terapias adjuvantes, demonstrando correlação com a resposta à terapia hormonal e o tratamento com o tamoxifeno<sup>20</sup>.

Assim como os RE, os receptores de progesterona (RP) são, também, receptores nucleares. Apresentam genes localizados no cromossomo 11q 22-23, expressos na forma de duas proteínas de peso similar, RP "A" (RPA), com aproximadamente 85 kDa e RP "B" (RPB), com aproximadamente 110 kDa. Sua expressão nuclear parece indicar funcionalidade à ação do RE, maior tempo livre de recidiva e maior sobrevida<sup>21</sup>. Os receptores hormonais em laudos microscópicos de peças cirúrgicas de carcinomas mamários costumam ser expressos conforme a **Tabela 2**.

O oncogene HER2/c-erbB-2 tem sido denominado com diferentes nomes e grafias: cerb-B2, cerbB-2, C-erbB-2, Her2, Her-2/*neu*, ERBB2, erbB2, erbB-2, neu/c-erbB-2, oncogene neu, proteína neu e neu. É membro e tem atividade semelhante à família dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) do tipo 2 de tirosina-quinases, está localizado no cromossomo 17q21 e codifica uma glicoproteína transmembrana, p185HER2, sendo expresso em níveis baixos nas células epi-

teliais e mioepiteliais do tecido mamário normal. A localização desse receptor na membrana das células o torna a molécula ideal para servir de alvo na terapia adjuvante ou neoadjuvante. Sua ampliação e/ou superexpressão ocorre em 25 a 30% dos tumores de mama e está relacionada a tumores mamários de comportamento biológico agressivo, com redução do tempo de sobrevida do paciente, rápido crescimento do tumor e aumento na frequência de recidivas após intervenção cirúrgica. Aparentemente, está associado à elevada resposta aos regimes terapêuticos contendo doxorubicina (adriamicina), e baixa resposta aos tratamentos com metotrexato e moduladores do receptor hormonal, como tamoxifeno<sup>22</sup>.

Na doença metastática, a presença de superexpressão de Cerb-B2 é preditora de resposta ao anticorpo monoclonal humanizado trastuzumab (Herceptin®), com o qual as pacientes apresentam remissão completa em torno de 12%, e resposta mínima ou doença estável, sem progressão do tumor durante 24 meses de seguimento em aproximadamente 37%. O efeito colateral desta droga é a cardiotoxicidade<sup>23</sup>. O perfil molecular de tumores com receptores hormonais e HER2/*neu* negativos é chamado de triplo-negativo ou do tipo basal, e parece representar o grupo de tumores de comportamento mais agressivo e pior prognóstico<sup>24</sup>. A interpretação dos achados microscópicos para anticorpo antioncoproteína Cerb-B2 localizado na membrana citoplasmática da célula tumoral está relatada na **Tabela 3**<sup>25</sup>.

As metástases linfonodais ocorrem localmente através dos linfáticos e à distância através dos vasos sanguíneos. Os linfonodos axilares são geralmente os primeiros a serem invadidos. Os locais mais comuns para metástases à distância são pulmões, fígado, ossos, cérebro e, por razões desconhecidas, as suprarrenais. Os marcadores tumorais CA 15-3, CA 19-9 e antígeno carcinoembrionário (CEA) permitem monitorar as metástases ou recidivas. Havendo suspeita clínica, os exames de tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) permitem localização precoce e precisa de pequenas lesões tumorais e reforçam o diagnóstico clínico ou imageológico<sup>26</sup>.

O estado (*status*) axilar permanece como um dos principais fatores prognósticos e não existem evidências suficientes para que se possa omitir esta avaliação, seja clínica, seja imageológica. A linfadenectomia axilar pode ter efeitos adversos, como dor, parestesias, limitação de movimentos do braço e linfedema, com sensível comprometimento da qualidade de vida do

**Tabela 1** – Resumo da graduação histológica segundo modificação de Nottingham, de Elston & Ellis (1991)

Características	Pontos
<b>Formação de túbulos (extensão dentro do tumor)</b>	
> 75%	1
10-75%	2
< 10%	3
<b>Atipia ou pleomorfismo nuclear</b>	
Uniforme, regular ou pequeno	1
Variação moderada de forma e tamanho	2
Variação acentuada de forma e tamanho	3
<b>Contagem de mitose (por 10 cga) (diâmetro campo 40 x = 0,44 mm/área 0,152 mm<sup>2</sup>)</b>	
0-5	1
6-10	2
> 11	3
<b>Total dos pontos:</b>	
grau I: bem diferenciado	<b>3-5</b>
grau II: moderadamente diferenciado	<b>6-7</b>
grau III: pouco diferenciado	<b>8-9</b>

cga: campos de grande aumento.

**Tabela 2** – Interpretação dos achados microscópicos de imunexpressão nuclear para anticorpos anti-RE e anti-RP em células tumorais de mama

Achado microscópico de imunomarcção nuclear em células neoplásicas para os anticorpos anti-RE e anti-RP	Significado
1-10%	Positivo
10-25%	Positivo
25-50%	Positivo
50-75%	Positivo
> 75%	Positivo

RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona.

Fonte: Tabela da autora.

**Tabela 3** – Interpretação dos achados microscópicos de imunopressão para anticorpo Cerb-B2 localizado na membrana citoplasmática da célula tumoral

Grau (Interpretação)	Achado microscópico Cerb-B2
<b>0 (Negativo)</b>	Ausência ou imunopositividade na membrana citoplasmática em menos de 10% das células neoplásicas
<b>1+ (Negativo)</b>	Imunopositividade fraca detectada em parte da membrana citoplasmática em mais de 10% das células neoplásicas
<b>2+ (Positivo fraco)</b>	Imunopositividade de fraca a moderada em toda a membrana citoplasmática em mais de 10% das células neoplásicas
<b>3+ (Fortemente positivo)</b>	Imunopositividade intensa em toda a membrana citoplasmática em mais de 10% das células neoplásicas

Fonte: Wolff et al., 2007<sup>25</sup>.

paciente<sup>27</sup>. Durante a década passada, com o objetivo de obter-se procedimento com menor morbidade que a linfadenectomia e com igual ou maior acurácia no estadiamento, a biópsia do linfonodo sentinela foi adotada, principalmente para tumores minimamente invasivos. O linfonodo sentinela é detectado através da linfocintigrafia quando uma substância radioativa (tecnécio 99 associado ao fitato) é injetada e o primeiro linfonodo a receber células provenientes do tumor primário através da circulação dos vasos linfáticos do tumor é marcado e retirado para exame histopatológico<sup>28</sup>.

As opções terapêuticas cirúrgicas do câncer mamário incluem cirurgia conservadora, mastectomia simples ou mastectomia radical modificada sem retirada do músculo pequeno peitoral, tipo Halsted, ou com retirada do músculo pequeno peitoral, tipo Patey, acompanhada do estadiamento cirúrgico da axila. A escolha da técnica depende do tamanho e da localização da lesão, da relação tamanho da mama/tumor e da avaliação minuciosa da mamografia. Deve-se considerar, ainda, a presença de doença multifocal, ocorrência de fatores que dificultem ou impeçam a realização de radioterapia complementar e adequado seguimento dos pacientes após cirurgia econômica. Todos os subtipos de carcinomas invasores de mama podem ser tratados com cirurgia conservadora, na qual deve ser assegurada, sempre que possível, margem de 1 cm livre de tumor<sup>3</sup>.

Concluímos que o conhecimento, a informação e a divulgação constantes sobre o câncer mamário são importantes fatores que interferem no diagnóstico precoce, no tratamento e prognóstico dos pacientes, independentemente do sexo.

## Conflito de interesses

Não há conflito de interesses a declarar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WHO (World Health Organization). 2009. In: Breast cancer. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html> (Acessado em: 01 mar 2012).
- Couceiro TC, Menezes TC, Valença MM. Post-mastectomy pain syndrome: the magnitude of the problem. *Rev Bras Anestesiol*. 2009;59(3):358-365.
- INCA (Instituto Nacional de Câncer), 2011. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>. (Acessado em: 01 mar 2012).
- Clagnum WS, Andrade JM, Carrara HH, Tiezzi DG, Reis FJ, Marana HR et al. Age as an independent prognostic factor in breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(2):67-74.
- Barnett GC, Shah M, Redman K, Easton DF, Ponder BA, Pharoah PD. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3310-3316.
- Dumeaux V, Lund E, Hjartåker A. Use of oral contraceptives, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(8):1302-1307.
- Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF. Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2009;14(2):87-98.
- Reding KW, Daling JR, Doody DR, O'Brien CA, Porter PL, Malone KE. Effect of prediagnostic alcohol consumption on survival after breast cancer in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(8):1988-1996.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-249.
- Baker SG, Kramer BS, Prorok PC. Early reporting for cancer screening trials. *J Med Screen*. 2008;15(3):122-129.
- Kan CY, Lacopetta BJ, Lawson JS, Whitaker NJ. Identification of human papillomavirus DNA gene sequences in human breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(8):946-948.
- Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA*. 2005;293(10):1245-1256.
- Pioto JR, Pincerato KM, Gomes VC, Carvalho FM, Pinheiro WS, Baracat EC. Occult metastasis in sentinel lymph node in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(9):432-436.
- Trigoni M, Griffiths F, Tsiftsis D, Koumantakis E, Green E, Lionis C. Mammography screening: views from women and primary care physicians in Crete. *BMC Womens Health*. 2008;7(8):20-26.
- UICC (International Union Against Cancer). Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics: TNM. 7<sup>th</sup> ed. 2010. Disponível em: <http://www.cancerstaging.org/products/ajccproducts.html> (Acessado em: 01 mar 2012).
- Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009;7(1-2):4-13.
- Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957;11(3):350-377.
- Black MM, Barclay THC, Hankey BF. Prognostic in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. *Cancer*. 1975;36(6):1048-1055.
- Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value the histologic grade in breast cancer experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-410.
- Sommer S, Fuqua AS. Estrogen receptor and breast cancer. *Semin Cancer Biol*. 2001;11(5):339-352.
- Beck CA, Zhang Y, Weigel NL, Edwards DP. Two types of anti-progestins have distinct effects on site-specific phosphorylation of human progesterone receptor. *J Biol Chem*. 1996;271(2):1209-1217.
- Bacchi CE. HER-2/neu (C-erbB-2) and breast cancer. *Rev Bras Masto*. 2001;11(4):143-150.
- Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007;8(7):153-164.
- Silva F, Carvalho S, Milanezi F, Schmitt FC. Basal-like carcinoma of the breast. *Acta Med Port*. 2008;21(4):373-378.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al., American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43.
- Pons F, Duch J, Fuster D. Breast cancer therapy: the role of PET-CT in decision making. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;53(2):210-223.
- Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg*. 2001;71(12):723-728.
- Moghimi M, Ghoddosi I, Rahimabadi AE, Sheikvatan M. Accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with a high prevalence of axillary metastases. *Scand J Surg*. 2009;98(1):30-33.