



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

ANA KARINA BRIZENO FERREIRA LOPES

**NÓDULOS MAMÁRIOS: CORRELAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA,
RADIOLÓGICA, HISTOLÓGICA E MOLECULAR DE AMOSTRAS
ANALISADAS EM PACIENTES ATENDIDAS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE PERNAMBUCO**

Recife

2023

ANA KARINA BRIZENO FERREIRA LOPES

**NÓDULOS MAMÁRIOS: CORRELAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA,
RADIOLÓGICA, HISTOLÓGICA E MOLECULAR DE AMOSTRAS
ANALISADAS EM PACIENTES ATENDIDAS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE PERNAMBUCO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como pré-requisito para obtenção do título de Doutor.

Orientador:

Profa. Dra. Cristiane Moutinho Lagos de Melo

Co-orientador:

Prof. Dr. Jacinto da Costa Silva Neto

Recife

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Lopes, Ana Karina Brizeno Ferreira

Nódulos mamários: correlação epidemiológica, clínica, radiológica, histológica e molecular de amostras analisadas em pacientes atendidas em um hospital universitário de Pernambuco/ Ana Karina Brizeno Ferreira Lopes– 2023.

104 f. : il., fig., tab.

Orientadora: Cristiane Moutinho Lagos de Melo.

Coorientador: Jacinto da Costa Silva Neto.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, Recife, 2023.

Inclui referências e anexos.

1. Câncer de mama 2. Mamas- ultrasonografia 3. Pernambuco I. Melo, Cristiane Moutinho Lagos de. (orient.) II. Silva Neto, Jacinto da Costa (coorient.) III. Título

616.99449

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2023 -189

ANA KARINA BRIZENO FERREIRA LOPES

Nódulos Mamários: Correlação Epidemiológica, Clínica, Radiológica, Histológica e Molecular de amostras analisadas em pacientes atendidas em um hospital universitário de Pernambuco. Tese. Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Universidade Federal de Pernambuco.

Tese aprovada em: 20/03/2023

Banca Examinadora:

Examinador Interno: **Prof. Dra. Cristiane Moutinho Lagos de Melo**

Biologia Aplicada à Saúde (CCM) -UFPE

Assinatura: _____

Examinador Interno: **Profa. Dra. Danyelly Brunaska Gondim Martins**

Biologia Aplicada à Saúde (CCM) -UFPE

Assinatura: _____

Examinador Externo: **Prof. Dr. Jacinto da Costa Silva Neto**

Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares (LPCM) - UFPE

Assinatura: _____

Examinador Externo: **Prof. Dr. Antônio Carlos de Freitas**

UFPE

Assinatura: _____

Examinador Externo: **Prof. Dr. Mário Ribeiro de Melo Júnior**

Centro de Ciências Médicas (CCM)-UFPE

Assinatura: _____

Recife

2023

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir alcançar mais uma conquista.

A todos meus familiares, pelo apoio de sempre e pela compreensão nos momentos de ausência.

A minha orientadora e meu co-orientador, pela paciência de ensinar, pela disponibilidade e pela confiança no meu trabalho.

Aos professores da Pós-Graduação, por todo o conhecimento transmitido, e a todos que fazem parte direta e indiretamente deste programa pela dedicação e colaboração.

A banca examinadora, por aceitar o convite e contribuir para a conclusão deste trabalho.

Aos membros da equipe "Mama", que colaboraram em diversas etapas desta longa jornada.

Aos colegas do LPCM, pela experiência repassada e ajuda nas horas essenciais.

Aos amigos da turma de doutorado, pela parceria e amizade.

A minha equipe da radiologia do Hospital das Clínicas, por me acompanhar e auxiliar durante os procedimentos de coleta.

A todos os funcionários e membros da patologia do Hospital das Clínicas, pela disponibilidade em ajudar.

Aos pacientes, que mesmo em situação de fragilidade, se voluntariaram para esta pesquisa e permitiram fazer de sua doença esta fonte de aprendizado.

RESUMO

O câncer de mama é o mais incidente no mundo, sendo também o mais frequente em mulheres, correspondendo a 24,2% das neoplasias neste grupo. A neoplasia de mama apresenta causas multifatoriais, e o conhecimento dos fatores de riscos são essenciais para a prevenção e o tratamento. O objetivo deste estudo foi avaliar a correlação entre os perfis epidemiológico, clínico, radiológico, histológico e molecular de pacientes que se submeteram a core biópsia guiada por ultrassonografia de alterações mamária, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Foram estudadas amostras de 193 pacientes voluntárias, no período de 2018 a 2022, com o total de 240 lesões. Das 240 lesões mamárias estudadas, 136 foram benignas, sendo a maioria destas fibroadenoma, e 104 malignas, com o predomínio do carcinoma ductal invasivo. Já quanto ao perfil molecular, o padrão luminal se expressou com maior frequência, prevalecendo o subtipo luminal B. Dentre as variáveis estudadas do perfil epidemiológico e clínico, houve correlação estatística com malignidade, a idade superior a 60 anos, etnia não branca, baixa escolaridade, hipertensão arterial, diabetes, pacientes com lesões múltiplas ou palpáveis. Ressalta-se a importância de acompanhamento e rastreio mais restrito nesse perfil de pacientes. Os parâmetros ultrassonográficos associados a malignidade foram apresentação não nodular, forma irregular, margens não circunscritas, eixo não paralelo, sombra posterior, calcificação e microcalcificação, e dimensões maiores que 2,0cm. A classificação BI-RADS, assim como a subclassificação da categoria 4, apresentaram relevância estatística, devendo-se, portanto, sempre serem utilizadas, e valorizados esses achados de imagem, para auxiliar o médico assistente na melhor condução de prosseguir investigação diagnóstica nos determinados casos. Quanto a análise do PCR, todas as amostras do estudo apresentaram-se negativas para detecção do DNA viral do HPV, não sendo possível definir relação desta infecção viral com patologias da glândula mamária.

Palavras chaves: Câncer de mama; Carcinoma Ductal de Mama; Fibroadenoma; Ultrassonografia mamária; Epidemiologia.

ABSTRACT

Breast cancer is the most incident in the world, and is also the most frequent in women, corresponding to 24.2% of neoplasms in this group. Breast cancer has multifactorial causes, and knowledge of risk factors is essential for prevention and treatment. The aim of this study was to evaluate the correlation between the epidemiological, clinical, radiological, histological and molecular profiles of patients who underwent ultrasound-guided core biopsy of breast lesions at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco. Samples of 193 voluntary patients were studied, from 2018 to 2022, with a total of 240 lesions. Of the 240 breast lesions studied, 136 were benign, most of which were fibroadenoma, and 104 were malignant, with a predominance of invasive ductal carcinoma. As for the molecular profile, the luminal pattern was expressed more frequently, with luminal subtype B prevailing. Among the studied variables of the epidemiological and clinical profile, there was a statistical correlation with malignancy, age over 60 years, non-white ethnicity, low education, arterial hypertension, diabetes, patients with multiple or palpable lesions. The importance of stricter follow-up and screening in this profile of patients is emphasized. Ultrasonographic parameters associated with malignancy were non-nodular presentation, irregular shape, non-circumscribed margins, non-parallel axis, posterior shadow, calcification and microcalcification, and dimensions greater than 2.0cm. The BI-RADS classification, as well as the subclassification of category 4, were statistically relevant and, therefore, these imaging findings should always be used and valued, in order to help the attending physician in the best way to proceed with the diagnostic investigation in certain cases. As for the PCR analysis, all the study samples were negative for detection of the viral DNA of HPV, and it is not possible to define the relationship of this viral infection with pathologies of the mammary gland.

Key words Breast Neoplasms; Ductal Breast Carcinoma; Mammary Ultrasonography; HPV - Human Papillomavirus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Anatomia Normal da Mama	15
Figura 2	Parâmetros Ultrassonográficos: Forma	20
Figura 3	Parâmetros Ultrassonográficos: Margem	21
Figura 4	Parâmetros Ultrassonográficos: Orientação	21
Figura 5	Parâmetros Ultrassonográficos: Padrão de Eco	22
Figura 6	Parâmetros Ultrassonográficos: Característica Posterior	23
Figura 7	Parâmetros Ultrassonográficos: Calcificação	24
Figura 8	Resultados histológicos das biópsias	39
Figura 9	PCR: Eletrofose em gel de agarose dos controles	66
Figura 10	PCR: Eletrofose em gel de agarose dos casos	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Padrões moleculares clássicos do câncer de mama	18
Tabela 2	Categoria de avaliação BIRADS	25
Tabela 3	Avaliação do diagnóstico dos pacientes e número de nódulos por paciente	38
Tabela 4	Avaliação do número de nódulos segundo o diagnóstico	39
Tabela 5	Avaliação do diagnóstico dos nódulos	40
Tabela 6	Avaliação do perfil epidemiológico	42
Tabela 7	Avaliação do diagnóstico segundo o perfil epidemiológico	43
Tabela 8	Avaliação do perfil clínico dos pacientes	47
Tabela 9	Avaliação do diagnóstico segundo o perfil clínico	49
Tabela 10	Avaliação dos parâmetros relacionados ao gênero feminino	52
Tabela 11	Avaliação do diagnóstico segundo os parâmetros relacionados ao gênero feminino	53
Tabela 12	Estatística das variáveis numéricas	54
Tabela 13	Estatística das variáveis numéricas segundo o diagnóstico	55
Tabela 14	Avaliação do aspecto ultrassonográfico	59
Tabela 15	Avaliação do diagnóstico segundo o perfil ultrassonográfico	60
Tabela 16	Estatística do maior eixo segundo o diagnóstico	62
Tabela 17	Avaliação do perfil ultrassonográfico segundo o diagnóstico histológico	62
Tabela 18	Estatística do maior eixo segundo o diagnóstico histológico	63
Tabela 19	Avaliação do perfil ultrassonográfico segundo a variável molecular	64
Tabela 20	Estatística do maior eixo segundo a variável molecular	65
Tabela 21	Detecção do HPV	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Altura
ACR	<i>American College of Radiology</i> (Colégio Americano de Radiologia)
ACO	Anticoncepcional Oral
AP	Antero posterior
B	BI-RADS
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BLV	<i>Bovine Leukemia Virus</i> (Vírus da Leucemia Bovina)
BRCA	<i>Breast Cancer Gene</i> (Gene do Câncer de Mama)
CB	Core Biópsia (Biópsia por agulha grossa)
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CDI	Carcinoma Ductal Invasivo
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CN	Controle Negativo
CP	Controle Positivo
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
E	Early (Região Inicial)
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i> (Vírus Epstein-Barr)
ER	Receptor de Estrogênio
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibroadenoma
FFPE	Fixado em Formalina e Embebido em Parafina
G	Gauges
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HER2	Receptor do tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HPV	Papilomavírus Humano
Hr-HPV	High Risk-HPV (HPV de Alto risco)
IC	Intervalo de Confiança

IMC	Índice de Massa Corpórea
JQI	Junção dos Quadrantes Inferiores
JQL	Junção dos Quadrantes Laterais
JQM	Junção dos Quadrantes Mediais
JQS	Junção dos Quadrantes Superiores
Kb	Quilobases
KIP	Kinesin-like Protein (Proteína Tipo Cinesina)
L	Late (Região tardia)
LCR	<i>Long Control Region</i> (Região de Controle Longo)
Lr-HPV	Low Risk-HPV (HPV de Baixo risco)
MMG	Mamografia
MMTV	<i>Mouse Mammary Tumor Virus</i> (Vírus do Tumor Mamário de Ratos)
MPm	Músculo Peitoral menor
MI	Mililitros
OR	Odds Ratio (Razão de Probabilidade)
ORF	<i>Open Reading Frame</i>
P	Peso
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
PAAF	Punção Aspirativa com Agulha Fina
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PR	Receptor de Progesterona
PRB	Proteína do Retinoblastoma
PTEN	Phosphatase and Tensin Homologue (Fosfatase Homóloga à Tensina)
PV	Papilomavírus
QIL	Quadrante Infero Lateral
QIM	Quadrante Infero Medial
QSL	Quadrante Supero Lateral
QSM	Quadrante Supero Medial
QTN	Quimioterapia Neoadjuvante
RNA	Ácido Ribonucléico
RM	Ressonância Magnética

RMR	Região Metropolitana do Recife
Rpm	Rotações por minuto
RR	Risco Relativo
RRA	Região Retroareolar
T	Transverso
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TN	Triplo Negativo
TNM	<i>Tumor, Nodal, Metastasis</i> (Tumor, Linfonodo e Metástase)
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UQI	União dos quadrantes inferiores
UQL	União dos quadrantes laterais
UQM	União dos quadrantes mediais
UQS	União dos quadrantes superiores
USG	Ultrassonografia
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Anatomia da Mama	15
2.2	Nódulo Mamário e Câncer de Mama	16
2.3	Imagem e Biópsia da Mama	18
2.4	Papilomavírus humano (HPV)	28
3	OBJETIVOS	31
3.1	Objetivo Geral	31
3.2	Objetivos Específicos	31
4	MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1	Tipo de estudo	32
4.2	Local de coleta das amostras	32
4.3	População alvo e período	32
4.4	Critérios de Inclusão	32
4.5	Critérios de Exclusão	32
4.6	Triagem dos pacientes no HC	32
4.7	Aspectos Éticos da Pesquisa	34
4.8	Análises Laboratoriais	34
4.9	Análises Estatísticas	36
5	RESULTADOS	38
5.1	Resultados histológicos	38
5.2	Resultados Epidemiológicos e Clínicos	41
5.3	Resultados Ultrassonográficos	55
5.4	Resultados PCR	66
6	DISCUSSÃO	68
6.1	Perfil Histopatológico	68
6.2	Perfil Epidemiológico	69
6.3	Perfil Ultrassonográfico	77
6.4	Detecção do HPV nas lesões mamárias	80
7	CONCLUSÃO	84
	REFERÊNCIAS	86
	ANEXOS	

Questionário da Coleta	92
Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	94
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	96
Artigo publicado na <i>International Journal of Advanced Engineering</i>	98
Trabalho apresentado na Jornada Paulista de Radiologia 2022	99
Artigo publicado na <i>Brazilian Journal of Development</i>	100
Trabalhos apresentados no Congresso Brasileiro de Radiologia 2021	101
Trabalho apresentado na Jornada Paulista de Radiologia 2019	103
Trabalhos apresentados na Jornada PE de Radiologia 2019	104

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais incidente no mundo, com estimativa de 2,3 milhões de casos novos por ano, representando 11,7% do total de casos (SUNG et al., 2021), sendo também o mais frequente em mulheres, correspondendo a 24,2% das neoplasias neste grupo (MS - INCA, 2019). É uma das principais causas de mortes por câncer em mulheres tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (KHODABANDEHLOU et al., 2019).

A neoplasia de mama apresenta causas multifatoriais, entre os fatores de risco mais bem estabelecidos encontram-se gênero feminino, menarca precoce, puberdade precoce, menopausa tardia, envelhecimento, história familiar de câncer de mama, nuliparidade, primeira gestação após os 30 anos, alta densidade do tecido mamário, falha na lactação, consumo de álcool, tabagismo, excesso de peso, dieta rica em gordura, sedentarismo, exposição à radiação ionizante, uso de anticoncepcional hormonal, hormonioterapia pós menopausa, mutações dos genes BRCA1 e 2, e câncer de ovário na família (LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018), (G. DE LIMA et al., 2016) (KASHYAP et al., 2022).

Além dos fatores de riscos já bem estabelecidos, agentes infecciosos, dentre eles o Papilomavírus humano (HPV), podem representar um novo fator que desempenha um papel fundamental como agentes cancerígenos ou promotores do câncer (KHODABANDEHLOU et al., 2019).

O objetivo desta pesquisa foi estudar uma população de pacientes atendida em um hospital universitário de Pernambuco, portadora de alterações mamárias detectadas a ultrassonografia, e traçar o perfil epidemiológico, clínico, radiológico, histológico e molecular destas pacientes, em busca de compreender fatores relacionados ao maior risco de desenvolvimento do câncer de mama.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia da Mama

A mama localiza-se na parede torácica, entre o segundo e sexto arcos costais, entre as camadas da fáscia peitoral: a superficial, imediatamente embaixo da pele, e a profunda, anteriormente ao músculo peitoral (D'ORSI et al., 2013).

É composta por tecido gorduroso e fibroglandular, este dividido em unidades anatomofuncionais, denominadas de lobos (D'ORSI et al., 2013). Os lobos são formados por lóbulos, e dentro destes estão os ductos lactíferos, os quais são originados da união de ramos periféricos finos, os ductos lobulares terminais (D'ORSI et al., 2013). Os ductos lactíferos se unem e formam um largo ducto coletor, que se exterioriza na papila (Figura 1) (D'ORSI et al., 2013).

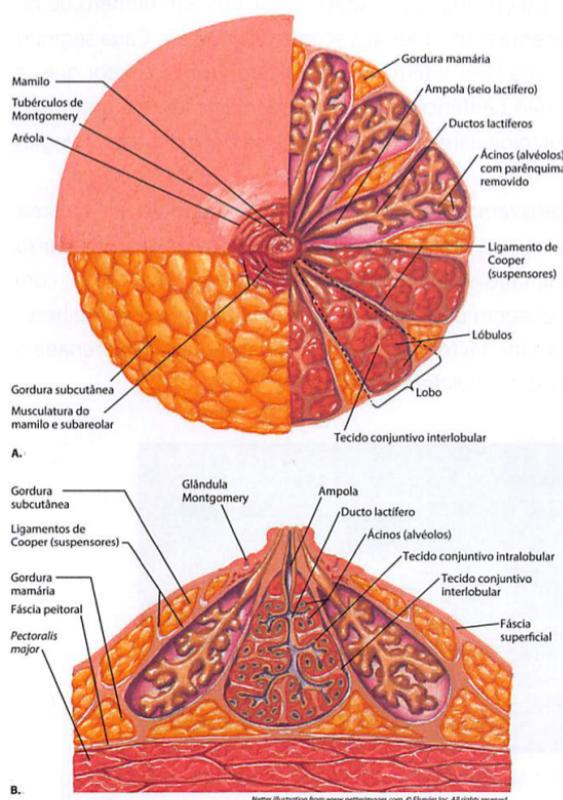


Figura 1: Anatomia Normal da mama – Diagrama da mama feminina nos planos coronal (A) e axial (B) (D'ORSI et al., 2013).

2.2 Nódulo mamário e Câncer de Mama

Sintomas mamários são uma queixa comum em consultas clínicas, e apesar de a grande maioria decorrer de lesões benignas, 3 a 6% dos casos estão relacionados ao câncer de mama. As queixas clínicas mais frequentes são dor, nódulo palpável e descarga mamilar (STACHS et al., 2019).

O nódulo mamário palpável apresenta um amplo diagnóstico diferencial, tendo como causas mais frequente lesões benignas, como cisto, doença fibrocística, fibroadenoma, lipoma, hamartoma, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa e linfonodo intramamário. Entretanto, 8% destes nódulos vão corresponder a neoplasia mamária maligna (STACHS et al., 2019).

O câncer de mama é o mais incidente no mundo, com estimativa de 2,3 milhões de casos novos por ano, representando 11,7% do total de casos (SUNG et al., 2021), sendo também o mais frequente em mulheres, correspondendo a 24,2% das neoplasias neste grupo (MS - INCA, 2019). É uma das principais causas de mortes por câncer em mulheres tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (KHODABANDEHLOU et al., 2019).

No Brasil, estima-se 66.280 novos casos de câncer de mama por ano no triênio 2020-2022, sendo no gênero feminino o câncer mais frequente em todas as regiões brasileiras, incluindo no Nordeste, com estimativa em Pernambuco de 2.390 e em Recife de 560 casos novos neste ano (MS - INCA, 2019).

A neoplasia de mama apresenta causas multifatoriais, entre os fatores de risco mais bem estabelecidos encontram-se gênero feminino, menarca precoce, puberdade precoce, menopausa tardia, envelhecimento, história familiar de câncer de mama, nuliparidade, primeira gestação após os 30 anos, alta densidade do tecido mamário, falha na lactação, consumo de álcool, tabagismo, excesso de peso, dieta rica em gordura, sedentarismo, exposição à radiação ionizante, uso de anticoncepcional hormonal, hormonioterapia pós menopausa, mutações dos genes BRCA1 e 2, e câncer de ovário na família (G. DE LIMA et al., 2016; KASHYAP et al., 2022; LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018).

Além dos fatores de riscos já bem estabelecidos para o câncer de mama, agentes infecciosos podem representar mais um novo fator que desempenha um papel fundamental como agentes cancerígenos ou promotores do câncer (KHODABANDEHLOU et al., 2019).

Vários vírus foram documentados com potencial oncogênico, dentre eles o vírus do tumor mamário de ratos (MMTV), o vírus da leucemia bovina (BLV), o vírus Epstein-Barr (EBV), também conhecido por vírus herpes humano tipo 4, e o HPV (LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018).

Outros fatores, no entanto, podem ser associados a um menor risco de desenvolvimento deste câncer, como amamentação, prática de atividade física, alimentação saudável, peso corporal dentro da normalidade e gravidez precoce (LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018).

Existem mais de 20 padrões histológicos diferentes de câncer de mama, com cerca de 80% representado pelo carcinoma ductal. Outros subtipos frequentes são lobular, tubular, mucinoso, medular, micropapilar, papilar e cribiforme. Podem ser categorizados de acordo com o grau de infiltração no tecido mamário, como *in situ* ou invasivo (MALHOTRA et al., 2010).

A classificação molecular, entretanto, avalia melhor o risco de recorrência e progressão tumoral, permitindo selecionar a melhor terapêutica e estimar o prognóstico final. Os marcadores mais amplamente utilizados, principalmente em pacientes com carcinoma invasivo, são os receptores de estrogênio (ER), de progesterona (PR) e tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) (MALHOTRA et al., 2010).

São atualmente quatro padrões moleculares clássicos conhecidos: Luminal A, mais comum, correspondendo a cerca de 40% dos casos, representado por ER e/ou PR positivo, HER2 negativo e baixa taxa de proliferação (Ki67 reduzido); Luminal B, segundo mais frequente, com 20% das neoplasias, apresentando ER e/ou PR positivo, HER2 negativo e/ou positivo (híbrido) e Ki67 elevado; Superexpressão de HER2, com 10-15% dos tumores, HER2 positivo e superexpresso e ER e PR geralmente negativo; Basalóide, 15-20% dos carcinomas, também conhecido como triplo negativo (TN), ou seja, ER, PR e HER2 negativo, possuindo menor taxa de sobrevida (Tabela 1). Outros padrões ainda citados são o Mama-normal simile e

Claudin-low, com 12-14% dos cânceres (DE CAROLIS et al., 2019; MALHOTRA et al., 2010).

Tabela 1. Padrões moleculares clássicos do câncer de mama

PADRÃO MOLECULAR	FREQUÊNCIA	RE	RP	HER2	Ki67
Luminal A	40%	+	-/+	-	< 20%
Luminal B	20%	+	-/+	-/+	> 20%
Superexpressão de HER2	10-15%	-	-	+	
Basalóide	15-20%	-	-	-	

RE = receptor de estrogênio; RP = receptor progesterona; HER2 = tipo 2 do fator de

O exame físico da mama é o ponto inicial do rastreamento de lesões mamárias, juntamente com o autoexame da mama, porém apresentam baixa eficácia, pois algumas lesões são impalpáveis, por isso, exames de imagens são essenciais para o rastreio do câncer (D'ORSI et al., 2013).

2.3 Imagem e Biópsia da Mama

O principal exame de rastreio para o câncer de mama é a MMG, recomendada pelo Ministério da Saúde no Brasil para as mulheres a partir dos 50 anos (INCA, 2016). O primordial papel da MMG é a detecção precoce do câncer de mama em mulher assintomáticas, sendo a USG e a RM ferramentas adjuntas úteis para o rastreamento (D'ORSI et al., 2013).

A USG tornou-se uma ferramenta indispensável na imagem mamária (HOOLEY; SCOUTT; PHILPOTTS, 2013), sendo utilizada, atualmente, principalmente na forma diagnóstica, e cada vez mais amplamente aceita na forma de triagem também (LEE et al., 2014). Tem indicação formal em anormalidades detectadas à MMG ou à RM, em lesões palpáveis ao exame clínico ou ao autoexame, em pacientes jovens, grávidas, lactantes e assintomáticas com mamas densas a MMG em rastreio para câncer de mama (D'ORSI et al., 2013; HOOLEY; SCOUTT; PHILPOTTS, 2013). A alta densidade da glândula mamária limita a avaliação da mamografia, e a USG é uma ferramenta importante nessas pacientes (ZOU et al., 2016). A USG apresenta ainda uma alta acurácia em diferenciar lesões benignas e malignas (ZOU et al., 2016), sendo também a modalidade de imagem mais indicada

para procedimentos intervencionistas da mama (HOOLEY; SCOUTT; PHILPOTTS, 2013).

O Colégio Americano de Radiologia (ACR) criou o *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS), sistema de laudos e registro de dados de imagem da mama, como uma ferramenta para padronizar os laudos mamográficos, reduzir a confusão na interpretação de imagens da mama e nas recomendações de conduta, e facilitar o monitoramento dos resultados (D'ORSI et al., 2013).

A primeira versão, de 1993, assim como a segunda e terceira revisões subsequentes, de 1995 e de 1998, abordavam apenas MMG. A partir da quarta edição, em 2003, passou-se a incorporar informações detalhadas também de outros métodos de imagem da mama, como USG e RM (RAO et al., 2016). A última versão corresponde a quinta versão americana, de 2013, sendo a segunda versão brasileira, em 2016 (D'ORSI et al., 2013).

O câncer pode se apresentar de várias formas de imagem, como microcalcificação, distorção arquitetural (lesão não massa) e nódulo mamário. O nódulo é uma alteração tridimensional, que ocupa espaço e que deve ser visualizado em pelo menos dois planos diferentes no mesmo exame (D'ORSI et al., 2013).

As características ultrassonográficas dos nódulos são: forma, orientação, margem, padrão de eco e características posteriores. A análise de múltiplos achados, e não apenas de um isolado, é essencial para avaliação precisa dos nódulos (D'ORSI et al., 2013).

Quanto à forma, pode ser classificado em oval, redondo ou irregular; à orientação, em paralela e não paralela; às margens, em circunscrita ou não circunscrita, e esta, por sua vez, em indistinta, angular, microlobulada ou espiculada; ao padrão de eco, em anecoico, hiperecoico, complexo sólido-cístico, hipoecoico, isoecoico ou heterogêneo; e às características posteriores, em nenhuma, reforço, sombra ou padrão combinado (RAO et al., 2016).

É denominado formato redondo, quando seu diâmetro anteroposterior (AP) é igual ao transversal (T); oval, quando se apresenta elipsóide, podendo conter até três suaves lobulações (macrolobulações); e irregular, quando não se enquadra nem em redondo, nem em oval (D'ORSI et al., 2013) (Figura 2).

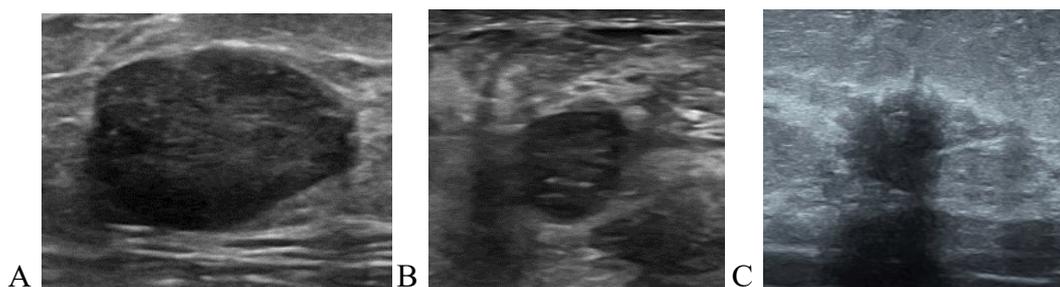


Figura 2. Parâmetros Ultrassonográficos: Forma – A) oval, B) redondo, C) irregular (arquivo pessoal).

A margem se refere a descrição da borda do nódulo (D'ORSI et al., 2013). A margem circunscrita apresenta limites bem definidos em todas as suas porções; é frequentemente encontrada em lesões redondas ou ovais (D'ORSI et al., 2013), e sugere natureza benigna (LEE, 2017). Enquanto a margem não circunscrita, está associada a suspeita de malignidade (LEE, 2017). Recebe o termo de indistinta, quando seus limites são mal definidos, incluindo casos de borda ecogênica (halo); angulada, se com cantos acentuados, comumente com ângulos agudos; microlobulada, apresentando pequenas ondulações semicirculares; e espiculada, caracterizada por linhas nítidas irradiando do nódulo (D'ORSI et al., 2013) (Figura 3).

A forma, assim com a margem, são os dois mais importante preditores para estimar a natureza benigna ou maligna da lesão (D'ORSI et al., 2013).

Enquanto forma e margem são descritores utilizados nos três métodos de imagem da mama, MMG, USG e RM, os descritores orientação, padrão de eco e características posteriores são exclusivas da USG (LEE, 2017).

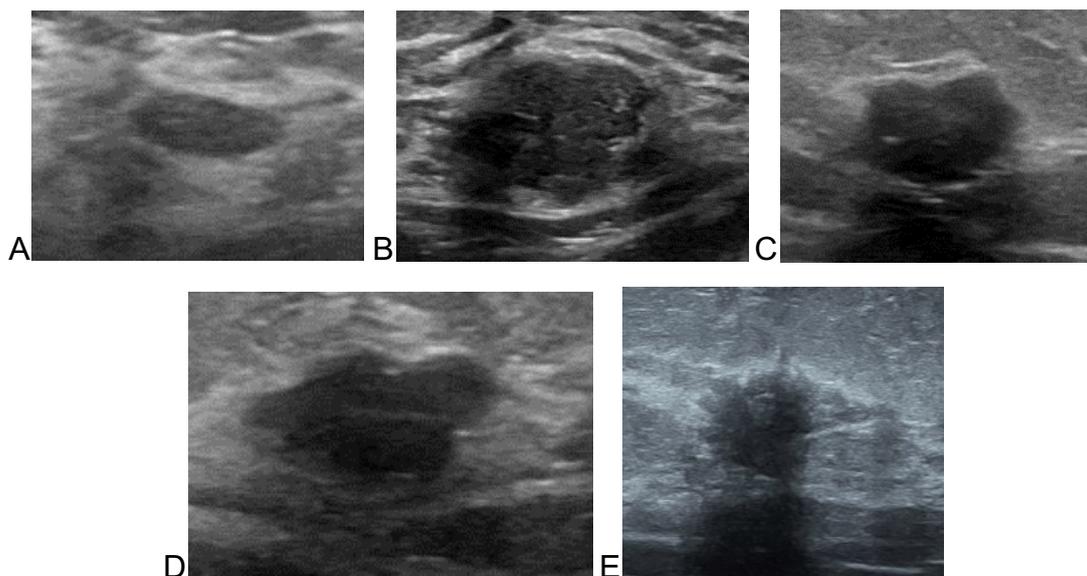


Figura 3. Parâmetros Ultrassonográficos: Margem – A) circunscrita; B-E) não circunscrita: B) indistinta, C) angulada, D) microlobulada, e E) espiculada (arquivo pessoal).

A caracterização da orientação deve ser feita baseado na incidência que visualiza o eixo mais longo do nódulo em relação a pele (D'ORSI et al., 2013). A orientação paralela, ou mais larga do que alta, é encontrada na maioria das lesões benignas, porém não é um achado específico, sendo encontrado também em muitos carcinomas, por isso, não deve ser utilizada de forma única para estimar a probabilidade de malignidade (D'ORSI et al., 2013). Ainda se deve considerar como horizontal, aqueles nódulos ligeiramente orientados no sentido oblíquo (D'ORSI et al., 2013). A orientação não paralela à linha da pele ocorre nos nódulos redondos, naqueles com dimensão vertical maior que a horizontal, e ainda, nos orientados obliquamente (D'ORSI et al., 2013); é um achado mais preocupante, porém não é específico para malignidade (LEE, 2017) (Figura 4).

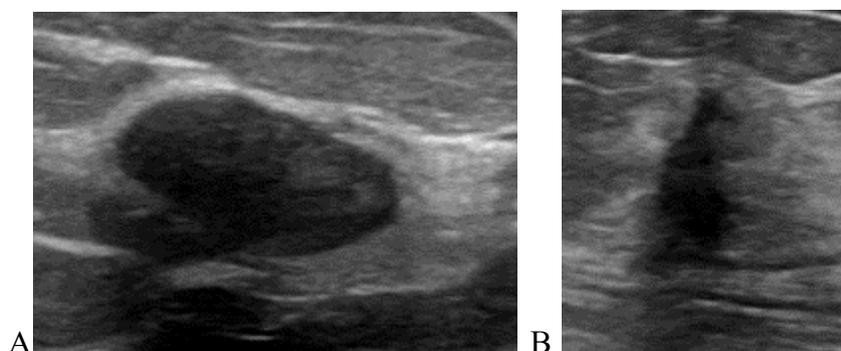


Figura 4. Parâmetros Ultrassonográficos: Orientação – A) paralela, B) não paralela (arquivo pessoal).

O padrão de ecogenicidade é a ecotextura do nódulo em relação a gordura, que é utilizada como referência (LEE, 2017). Como característica isolada apresenta pouca especificidade, visto que a maioria dos nódulos benignos e malignos apresentam-se hipoecoicos (D'ORSI et al., 2013).

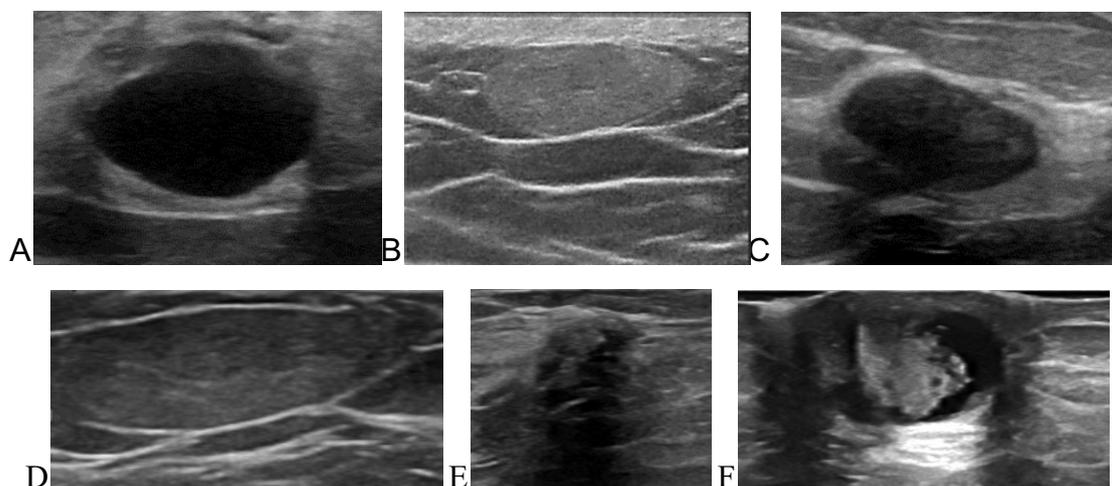


Figura 5. Parâmetros Ultrassonográficos: Padrão de Eco – A) anecoico B) hiperecoico*, C) hipoecoico D) isoecoico, E) heterogêneo e F) complexo sólido-cístico (arquivo pessoal) (D'ORSI et al., 2013)*

Anecoico refere-se a lesão sem ecos internos, comumente relacionado a cistos; hiperecoico, com ecogenicidade aumentada, similar à do tecido fibroglandular, achado esse muito associado a benignidade; complexo sólido-cístico, com componente sólido e cístico anecoico juntos; hipoecoico, com ecos de baixa intensidade, apresentando ecogenicidade inferior a gordura; isoecoico, com ecogenicidade semelhante a gordura subcutânea; e heterogêneo, com mais de um padrão de ecogenicidade presente (D'ORSI et al., 2013). Deve-se ficar em alerta com as lesões hipoecoicas, heterogêneas e complexo sólido cístico (LEE, 2017) (Figura 5).

Característica posterior é a atenuação do nódulo com relação a sua transmissão acústica: nenhuma, quando ausente; reforço, quando não há impedimento da transmissão do som, apresentando-se como coluna ecogênica profundamente ao nódulo; sombra, quando ocorre atenuação da transmissão, aparecendo como uma coluna mais escura na profundidade da lesão, sendo relacionado a presença de fibrose no nódulo. Esta última característica eleva a suspeição para malignidade, apesar de ser encontrada em cicatrizes cirúrgicas e mastopatias. O padrão combinado ocorre quando

possui mais de uma característica posterior em uma mesma lesão (D'ORSI et al., 2013) (Figura 6).

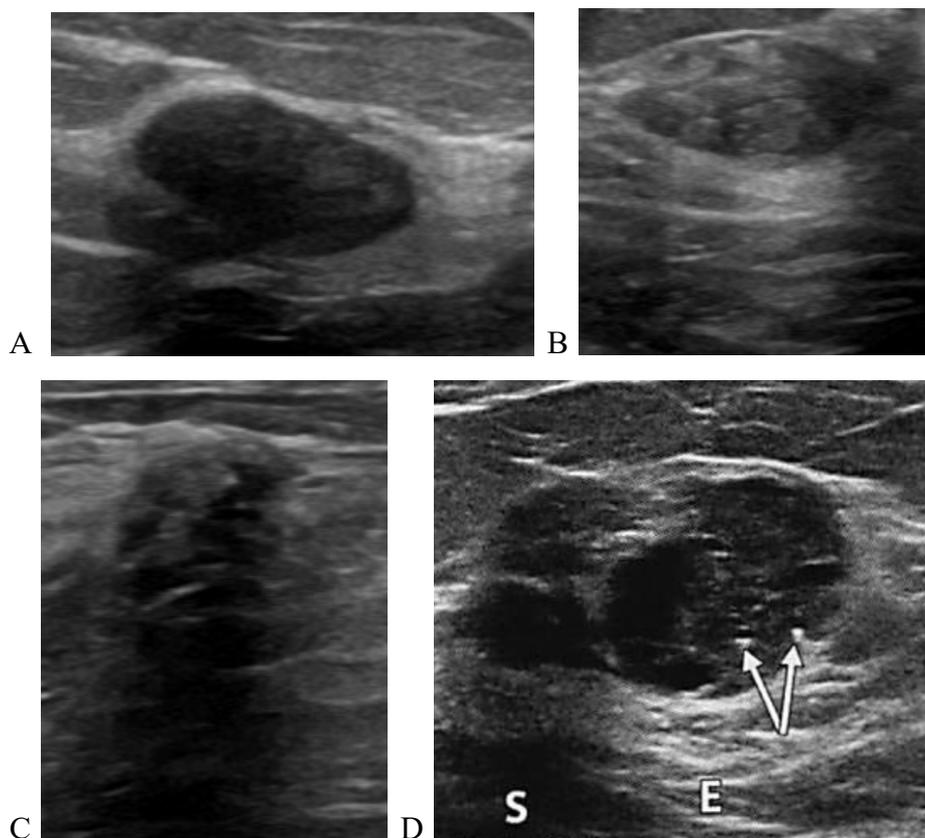


Figura 6. Parâmetros Ultrassonográficos: Característica posterior – A) nenhuma, B) reforço, C) sombra, (arquivo pessoal) D) combinado* (D'ORSI et al., 2013)*.

O reforço posterior é um achado tipicamente encontrado em lesões císticas, entretanto, não é específico de benignidade, podendo ser encontrado até em metástase para mama e linfonodos, e carcinomas de alto grau. O reforço e a sombra são características mais preditivas secundárias do que primárias, por não serem nem de benignidade, nem de malignidade (LEE, 2017).

Calcificação era dividida em microcalcificações, aparecendo como diminutos focos hiperecoicos, que em geral não produzem sombra, e macrocalcificações, que comumente produzem sombra (D'ORSI et al., 2013; RAO et al., 2016). Atualmente considerada apenas a sua localização, se no interior de uma massa, fora ou intraductal (D'ORSI et al., 2013; RAO et al., 2016). Calcificações no interior de nódulos, que na MMG apresenta-se com aspecto de pipoca, tendem a representar natureza benigna secundária a fibroadenoma em involução (LEE, 2017). Microcalcificações são altamente

suspeitas de malignidade (HOOLEY; SCOUTT; PHILPOTTS, 2013), porém podem ser encontradas em lesões benignas como fibroadenomas complexos (LEE, 2017) (Figura 7).

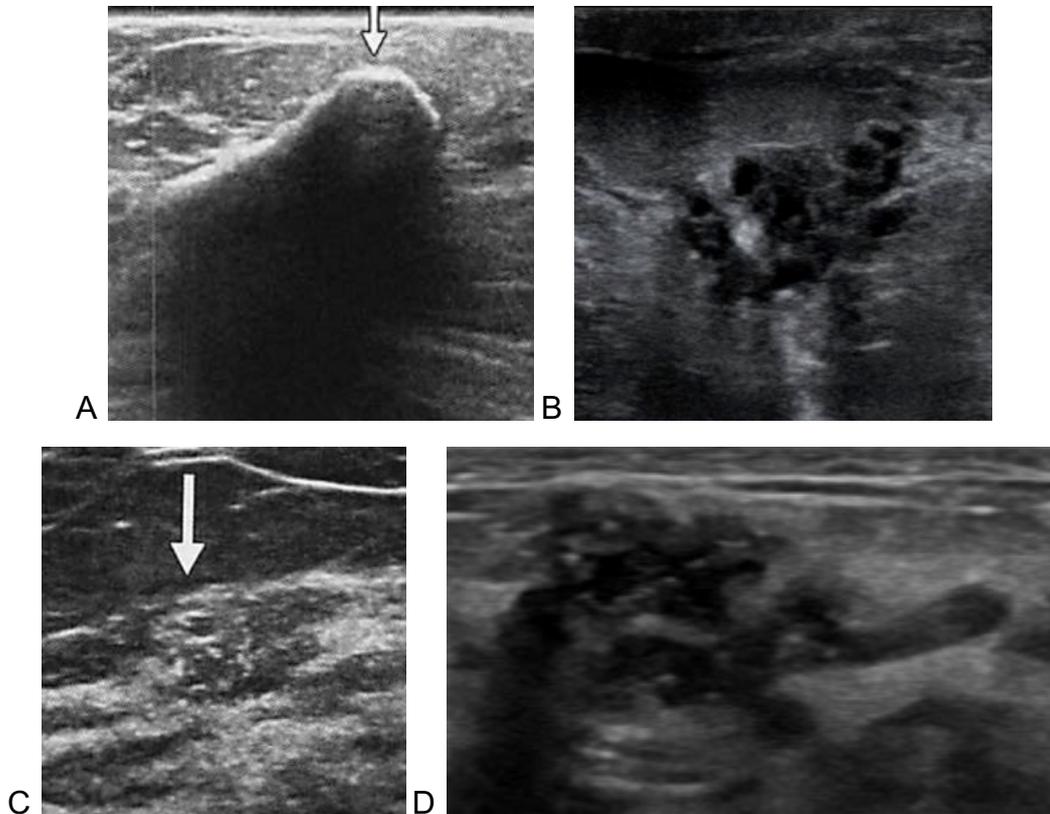


Figura 7. Parâmetros Ultrassonográficos: Calcificação - A) distrófica* B) dentro do nódulo C) fora do nódulo* e D) intraductal (arquivo pessoal) (D'ORSI et al., 2013)*.

Achados ultrassonográficos benignos incluem forma oval ou elipsóide, margens circunscritas com até três lobulações, cápsula fina, orientação paralela, ecotextura homoganeamente ecogênica. Já as características suspeitas são: margens anguladas, microlobuladas (1-2mm) e/ou espiculadas, orientação perpendicular, marcada hipoecogenicidade, microcalcificação, sombra posterior e extensão ductal; assim como alterações dos tecidos adjacentes como espessamento de pele ou ligamento de Cooper (HOOLEY; SCOUTT; PHILPOTTS, 2013).

Alterações pós-cirúrgicas relacionadas a tecido cicatricial tendem a se apresentar como alterações ultrassonográficas suspeitas: com atenuação posterior, hipoecogenicidade, formato irregular, margens espiculadas e

distorção arquitetural (D'ORSI et al., 2013). O cisto oleoso e a necrose gordurosa, relacionados a cirurgia, também apresentam aspecto ultrassonográfico suspeito, apesar de aparência benigna a MMG (D'ORSI et al., 2013).

Diversos descritores são utilizados para análise de achados ultrassonográficos, sendo selecionado as características mais preocupantes na categorização da avaliação final do exame e na recomendação da conduta a ser seguida (D'ORSI et al., 2013).

De acordo com as características ultrassonográficas da lesão encontrada, esta é classificada pelo BI-RADS (B) em categorias de 0 a 6, sendo orientado a melhor conduta diante dos achados e estimado a probabilidade de câncer desta alteração (Tabela 2) (D'ORSI et al., 2013).

Tabela 2: Categoria de avaliação BI-RADS, com recomendação de conduta e probabilidade de malignidade

Categoria	Conduta	Probabilidade de Câncer
0 - incompleta	Reconvocação para imagens adicionais	
1 - negativo	Rastreamento de rotina	0%
2 - benigno	Rastreamento de rotina	0%
3 - provavelmente benigno	Seguimento em curto prazo (6 meses) ou acompanhamento periódico	0-2%
4 - suspeito	Diagnóstico tecidual	2-95%
5 - altamente suspeito	Diagnóstico tecidual	>=95%
6 - malignidade comprovada	Excisão cirúrgica quando clinicamente apropriado	

A categoria 0 (B0) é utilizada quando é necessário um outro método de imagem adicional para avaliar o achado encontrado no exame atual, ou imagens anteriores para comparação; já a categoria 1 (B1), quando o exame é normal, sem alterações (D'ORSI et al., 2013).

Os achados benignos são enquadrados na categoria 2 (B2), como exemplo, cistos simples e complicados, linfonodos intramamários típicos, coleções líquidas pós-cirúrgicas, implantes mamários, prováveis fibroadenomas que não apresentem modificações por no mínimo 2 ou 3 anos, ou seja, lesões sem evidências de malignidade (D'ORSI et al., 2013).

A categoria 3 (B3) engloba achados de imagem específicos, provavelmente benignos, que apresentam risco de malignidade entre 0-2%. São eles: nódulo sólido, com forma oval, margem circunscrita, orientação paralela, hipoeoico, sem características posteriores ou com realce posterior mínimo, que geralmente representa um fibroadenoma; cisto complicado isolado (de paredes finas, com ecos de baixa intensidade, sem área sólida distinta); e microcistos agrupados (agrupamento de nódulos císticos anecoicos, medindo cada um menos que 2 a 3mm, entremeados por finas septações, com nenhum componente sólido presente) (D'ORSI et al., 2013).

Classificam-se como 4 (B4) aqueles achados que são suspeitos e necessitam de biópsia, apesar de não terem a aparência clássica de malignidade (D'ORSI et al., 2013). Compreende um grupo muito heterogêneo, com diferentes características de imagem (JALES et al., 2013). Como a probabilidade de malignidade dessa categoria é muito ampla, variando de 2 a 95%, a mesma pode ser subdividida em 4A, baixa suspeição e risco de 2-10%; 4B, moderada suspeição e risco de 10-50%; e 4C, alta suspeição e risco de 50-95% (D'ORSI et al., 2013; RAO et al., 2016).

Enquanto, nas categorias 2, 3 e 5, as lesões apresentam características típicas a USG, a sugcategorização da categoria 4 não tem critérios específicos para a classificação, e ainda pode ser influenciada por fatores clínicos, diferentes das outras categorias (YOON et al., 2011).

O BI-RADS não orienta como realizar essa subcategorização das lesões, resultando em avaliações subjetivas pelos médicos que as aplicam (ZOU et al., 2016). Várias instituições definiram seus critérios de classificação, como Jales et al.: 4A, nódulo palpável com características de B3, massa com achados de B3 exceto por orientação não paralela ou vascularização exuberante ou margem microlobulada ou formato irregular; 4B, massa com ecotextura complexa, e outras características de B4 que não se enquadram em 4A ou 4C; 4C, nódulo espiculado de orientação paralela,

massa com margem angular ou indistinta, com qualquer forma, orientação ou vascularização (JALES et al., 2013).

Outra forma de categorização é baseada no número de características suspeitas, sendo considerado suspeita: forma irregular, margens espiculadas/microlobuladas/indistintas/anguladas, orientação não paralela, padrão de ecogenicidade complexo sólido cístico, sombra posterior e microcalcificação. Esses achados ainda são divididos em maiores (forma irregular, margens espiculadas e microcalcificações) e menores (formato arredondado, margens microlobuladas/indistintas/angular, orientação não paralela, extensão ductal, padrão de ecogenicidade complexo sólido cístico e sombra posterior) (YOON et al., 2011). O nódulo deve ter pelo menos uma característica benigna ou um achado suspeito menor para ser enquadrado como B4 (JALES et al., 2013).

As lesões que apresentam de uma a três características menores são classificadas como B4A, e se mais de três, como B4B. Já se a lesão apresentar um critério maior, com ou sem critério menor é categorizada como B4C, e se dois ou mais critérios maiores como B5 (YOON et al., 2011).

Embora essas subcategorias apresentem diferentes chances de malignidade, não há modificação de conduta diagnóstica e terapêutica entre elas, com todas as três tendo indicação de core biópsia (CB) ou excisão cirúrgica (ZOU et al., 2016), sendo esta a categoria responsável pela maior indicação de biópsia na prática clínica (JALES et al., 2013).

A categoria 5 (B5) inclui achados altamente sugestivos para câncer; e a 6 (B6), aquelas lesões que já foram comprovadas histologicamente a malignidade por biópsia (D'ORSI et al., 2013).

A biópsia por agulha grossa, CB, é o procedimento diagnóstico de escolha para investigação de nódulos mamários suspeitos (RAUTIAINEN et al., 2013). É uma alternativa confiável para a biópsia cirúrgica por ser menos invasiva, de menor custo, de rápida realização, com baixa taxa de falsos negativos, (JUNG et al., 2020), com menor morbidade e mais rápida recuperação para o paciente, com mínima ou nenhuma cicatriz residual, e com elevada acurácia, equivalente a da cirúrgica (CHESEBRO et al., 2017). A taxa de complicação é mínima, ocorrendo em menos de 1% dos casos, e

estão relacionadas a infecção, hematoma e pneumotórax (CHESEBRO et al., 2017).

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) não é recomendada como técnica de rotina para as lesões mamárias, por apresentar menor sensibilidade (RAUTIAINEN et al., 2013).

A PAAF é um método simples e de baixo custo (ABE et al., 2009), contudo, tem como desvantagens a necessidade de radiologista e citopatologista experientes (ABE et al., 2007, 2009), e o maior número de amostras inadequadas para diagnóstico (RAUTIAINEN et al., 2013). Apesar de apresentar especificidade e VPP (valor preditivo positivo) semelhantes a CB para as lesões linfonodais, apresenta sensibilidade e VPN (valor preditivo negativo) inferior (RAUTIAINEN et al., 2013).

A CB guiada por USG, por sua vez, é bem tolerável pelas pacientes, de rápida execução, apresenta mínimos riscos (SUN et al., 2020), sendo tão segura quanto a PAAF, porém com menores taxas de resultados falso negativos (ECANOW et al., 2013). Apresenta sensibilidade de 84%, especificidade de 99%, VPP de 98% (CHANG et al., 2020) e VPN de 91% para a avaliação linfonodal (RAUTIAINEN et al., 2013).

A utilização da agulha tipo semiautomática torna a aquisição de amostras mais segura, evitando lesões vasculares, de nervos ou de tecidos além do alvo (ABE et al., 2007).

2.4 Papilomavírus Humano (HPV)

Além dos fatores de riscos já bem estabelecidos para o câncer de mama, agentes infecciosos podem representar mais um novo fator que desempenha um papel fundamental como agentes cancerígenos ou promotores do câncer (KHODABANDEHLOU et al., 2019).

Vários vírus foram documentados com potencial oncogênico, dentre eles o vírus do tumor mamário de ratos (MMTV), o vírus da leucemia bovina (BLV), o vírus Epstein-Barr (EBV), também conhecido por vírus herpes humano tipo 4, e o HPV (LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018).

O Papilomavírus (PV) é um vírus formado por uma pequena cadeia dupla de DNA circular, encapsulada, composta por oito genes (BERNARD et

al., 2010). Infecta preferencialmente o epitélio cutâneo ou mucocutâneo, e utiliza o mecanismo enzimático do hospedeiro para replicar o seu genoma (BURK; HARARI; CHEN, 2013).

É uma espécie altamente específica (BURK; HARARI; CHEN, 2013), com cerca de 40 tipos infectando os humanos, HPV, e outros diversos infectando também aves, répteis, marsupiais, além de outros mamíferos (BERNARD et al., 2010; BURK; HARARI; CHEN, 2013).

O genoma do HPV mede oito quilobases (kb) de comprimento, e é formado por oito quadros de leituras abertas (ORF - *open reading frame*) (G. DE LIMA et al., 2016). Dividi-se em três segmentos: região de controle longa (LCR – *long control region*), região inicial (E – *early*) e região tardia (L - *late*) (KHODABANDEHLOU et al., 2019). A região LCR representa 10% do genoma e regula a transcrição de E6 e E7; a E é formada por seis genes, conhecidos por E1, E2, E4, E5, E6 e E7, responsáveis pela codificação de proteínas envolvidas na replicação, transcrição e transformação viral; e a L codifica as proteínas estruturais, L1 e L2 (G. DE LIMA et al., 2016; KHODABANDEHLOU et al., 2019) (Figura 11).

O HPV é detectado em epitélio de mucosa, e está relacionado ao desenvolvimento de doenças benignas e malignas, como câncer cervical/anal e de cabeça e pescoço (BURK; HARARI; CHEN, 2013). Pode ser subdividido como de alto risco (hr-HPV) ou de baixo risco (lr-HPV), dependendo de sua propensão para desenvolvimento de lesões malignas (G. DE LIMA et al., 2016).

O HPV no câncer cervical infecta células da camada basal do epitélio escamoso estratificado, e esta célula ao gerar mitose, sintetiza novos vírus e produz células filhas que podem sofrer modificações. A célula basal infectada se torna um reservatório da infecção, com o genoma viral mantido em baixo número de cópias na forma episomal. Após o acesso do vírus a célula, há integração e utilização dos mecanismos celulares do hospedeiro para se replicar, provocando alto níveis de cópias nas camadas superiores do epitélio. Nesta integração, o vírus pode perder parte do seu gene E2, levando a expressão desregulada das proteínas E6 e E7, que inibe proteínas supressoras tumorais, como p53 e proteína do retinoblastoma (pRB) (G. DE LIMA et al., 2016).

O gene do HPV já foi encontrado em tumores de mama em mais de quarentas estudos, envolvendo mais de vinte países. Além do genoma, coilócitos e oncoproteínas E6 e E7 foram também identificados no câncer mamário. A prevalência do HPV é significativamente maior nos tecidos com câncer de mama, em comparação com tecidos mamários normais e benignos (LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018).

O hr-HPV é quatro vezes mais prevalente em tumores de mama, quando comparado com pacientes sem câncer; e a sua infecção está associada a um aumento do risco de desenvolvimento deste câncer em cerca de 5,4 vezes. O hr-HPV também foi identificado em tecidos mamários benignos, que posteriormente, em intervalo de um a onze anos, evoluíram com surgimento de câncer mamário HPV positivo (LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018).

A prevalência de positividade do HPV em câncer de mama varia bastante entre os países, incluindo em regiões dentro de um mesmo país. As taxas, por exemplo, na China são de cerca de 0-2%, enquanto nos Estados Unidos de 86% (LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018).

A inflamação crônica provocada pela infecção persistente do vírus pode suprimir a imunidade antitumoral, promover o desenvolvimento de metástase e contribuir para a progressão tumoral, resultando em remodelamento do tecido, induzindo fator de crescimento e angiogênese (KHODABANDEHLOU et al., 2019). As oncoproteínas E6 e E7 do HPV modificam as células do câncer de mama anteriormente não invasivas ou metastáticas, no fenótipo invasivo e metastático (LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os perfis epidemiológico, clínico, radiológico, histológico e molecular de pacientes submetidas a biópsia por agulha grossa guiada por ultrassonografia em um hospital universitário de Pernambuco

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Estimar o perfil epidemiológico e clínico das participantes da pesquisa;

3.2.2 Avaliar o perfil diagnóstico, histológico, molecular e de disseminação metastática das pacientes estudadas;

3.2.3 Analisar o perfil ultrassonográfico das alterações mamárias encontradas;

3.2.4 Correlacionar os perfis epidemiológicos, clínico e ultrassonográfico com o diagnóstico (maligno x benigno);

3.2.5 Verificar associação entre os aspectos ultrassonográficos com os subtipos histológicos e moleculares.

3.2.6 Analisar a presença do vírus HPV entre os nódulos mamários, comparativamente entre os benignos e os malignos, e correlacionar com as demais variáveis do estudo;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

O estudo foi realizado através do método prospectivo, observacional, analítico e transversal.

4.2 Local de coleta das amostras

As amostras foram coletadas no departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, no setor de Ultrassonografia, e no departamento de Patologia, do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

4.3 População alvo e período

O estudo teve a participação de 193 pacientes voluntários com lesão mamária, atendidos no HC da UFPE, encaminhados dos diversos setores clínicos do hospital para a realização de biópsia destes nódulos.

O período de coleta das amostras foi 2018 a 2022.

4.4 Critérios de inclusão

Pacientes com resultados de exame imagiológico apresentando lesões em mama, confirmado pelo estudo histopatológico;

Resultado histológico satisfatório para o diagnóstico;

4.5 Critérios de exclusão

Pacientes com recusa a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);

Pacientes com amostras histológicas não diagnósticas ou insatisfatórias; com diagnóstico não conclusivo a core biópsia e sem resultado pós cirúrgico definitivo;

4.6 Triagem dos pacientes no Hospital das Clínicas

No primeiro atendimento foi colhida a história clínica do paciente e analisado os exames de imagem disponibilizados. Em seguida, foi preenchido um questionário padronizado (Anexo 1), e posteriormente, foi

acessado o prontuário eletrônico do hospital para coleta de mais dados clínicos, laboratoriais e/ou de imagens, principalmente dos pacientes com questionários indisponíveis.

4.6.1 Coleta Histológica – Biópsia por agulha grossa (core biópsia - CB)

No setor de ultrassonografia do departamento de Diagnóstico por imagem, os voluntários foram atendidos por um médico com especialidade em radiologia e diagnóstico por imagem, com mais de 10 anos de experiência na área.

O paciente recebeu todas as orientações referentes ao exame, e após o consentimento, iniciou-se o estudo. Primeiramente, foi realizada uma varredura ultrassonográfica da região mamária e axilar, através de transdutores lineares de alta frequência, de 6-12 megahertz, em aparelho GE LOGIQ P7, para confirmar a presença dos nódulos na mama e linfonodos satélites suspeitos.

As características ultrassonográficas dos nódulos mamários e linfonodos regionais visualizados eram anotadas para emissão do laudo, seguindo os descritores da última versão do ACR BI-RADS.

Antes da coleta, a região mamária e a axila, quando presença de linfonodos suspeitos, eram submetidas a assepsia com solução degermante de clorexidina à 2%. Utilizou-se cloridrato de lidoicaína à 2% para anestésiar o local do procedimento. A core biópsia guiada por USG foi realizada com pistola semiautomática de 16G de calibre. Foram coletados em torno de cinco fragmentos de cada lesão, fixados em formaldeído à 10%, e encaminhadas para o setor de anatomia patológica do hospital, para avaliação histológica por médico patologista com experiência na área. Após a biópsia, foi realizado compressão local para evitar sangramento, posteriormente limpeza, curativo compressivo e repassado todas as orientações de cuidados a paciente.

4.6.2 Resgate dos laudos histológicos e dos blocos de parafina histológicos

Os laudos histológicos das biópsias dos nódulos mamários foram resgatados no setor de patologia deste mesmo hospital.

A classificação histológica do tecido mamário utilizada no presente estudo está em consonância com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Em casos de amostras positivas para malignidade, foi resgatado informações imuno-histoquímicas sobre marcadores tumorais como receptores hormonais de estrógeno e progesterona, HER-2 e Ki67, para avaliação do perfil prognóstico e classificação molecular do tumor.

Coletou-se também, das biópsias com resultados histológicos conclusivos e satisfatórios, os blocos de parafina dos fragmentos de biópsia, assim como as lâminas histológicas coradas em hematoxilina-eosina, confeccionadas para diagnóstico, para avaliação da qualidade dos blocos e quantidade de tecido disponível para extração de DNA do material.

4.7 Aspectos Éticos da Pesquisa

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), com aprovação de CAAE 28508614.9.0000.5208 (Anexo 2).

Obedeceu integralmente aos princípios éticos estabelecidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Os pacientes e familiares que, após informações, concordaram em participar da pesquisa, assinaram o TCLE (Anexo 3).

A identidade dos participantes foi mantida em sigilo absoluto e o projeto não interferiu nos procedimentos de rotina do serviço.

4.8 Análises Laboratoriais

4.8.1 Extração do DNA

A partir dos blocos de parafina foram realizados 10 cortes de 10 micrometros de espessura, e colocados imediatamente em um eppendorf de 2ml, previamente identificado. Antes do corte de cada bloco, foi realizado a limpeza do microtomo, assim como da navalha e das mãos do executante com álcool 70%, para evitar risco de contaminação. Durante todo o procedimento o executante utilizou máscara e luva.

O DNA do tecido mamário embebido em parafina foi extraído utilizando QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN GmbH, Hilden, Alemanha), seguindo as instruções do fabricante.

A desparafinização das amostras foi feita com banho de xilol, através da adição de 1ml de xilol à amostra, e submetendo em seguida o tubo no vórtex por 10". Posteriormente foi realizada centrifugação a 13.000 rpm por 2' em temperatura ambiente. O sobrenadante foi removido com pipeta de 1ml, para utilização apenas do *pellet*. Caso necessário, para a remoção completa da parafina, o banho de xilol foi repetido. Em seguida, foi realizado o banho de álcool, adicionando 1ml de etanol absoluto (96%-100%) a amostra desparafinizada, e misturando no vórtex por 10". Posteriormente foi realizada centrifugação a 13.000 rpm por 2', em temperatura ambiente. O sobrenadante foi removido com pipeta de 1ml, para utilização apenas do *pellet*. O tubo foi colocado na estufa a temperatura acima de 37° por 10', para a evaporação do etanol.

Para a extração do DNA, o pellet foi ressuspense em *Buffer* ATL (180 microlitros), sendo adicionado proteinase K (20 microlitros), misturado no vórtex por 10". Para a lise da amostra, a mesma foi encubada a 56° por 1 hora no termobloco. Depois, encubada a 90° por mais 1 hora no termobloco. A amostra foi centrifugada a 13.000 rpm por 1', e adicionado *Buffer* AL (200 microlitros) e posteriormente misturado no vórtex por 10". Adicionado álcool 96-100% (200 microlitros), com posterior mistura no vórtex por 10". A amostra foi novamente centrifugada a 13.000 rpm por 1'. O lisado foi transferido para coluna de 2ml, e centrifugado a 8.000 rpm por 1'. Adicionado *Buffer* AW1 (500 microlitros) na coluna, e centrifugado a 8.000 rpm por 1'. Adicionado *Buffer* AW2 (500 microlitros) na coluna, e centrifugado a 8.000 rpm por 1', e

posteriormente centrifugado a 14.000 rpm por 3'. Adicionado *Buffer* ATE (50 microlitros) no centro da membrana na coluna. Incubado em temperatura ambiente por 5', e posteriormente repetido a última etapa com o *Buffer* ATE para 2ª eluição. A centrifugação foi realizada em temperatura ambiente, assim como todos os *Buffers*.

Foi realizado a extração de 10 amostras por dia, sempre associado a um controle positivo de carcinoma cervical HPV positivo.

4.8.2 Detecção do DNA viral

A detecção de DNA viral foi realizada utilizando os iniciadores (*primers*) GP5/GP6: 5'-TTTGTTACTGTGGTAGATAC-3' e 5'-GAAAATAAACTGTAAATCA-3', gerando fragmentos de aproximadamente 171pb. Em seguida, foram realizadas novas PCRs utilizando os mesmos *primers*, objetivando aumentar a quantidade de cópias do DNA viral (reamplificação). As condições de termociclagem para os *primers* GP5/GP6 foram as seguintes: desnaturação inicial por 5" a 95°C, seguido por 30 ciclos de 30' a 95°C, 30" a 55°C, 1' a 72°C; e extensão final a 72°C por 5'. Como controle da eficiência da extração do DNA e da reação de PCR foi amplificado um fragmento de 171 pares de bases do gene da β -Actina usando os *primers*: 5'- ATCCAACCGACTGCTGTCA -3' e 5'-AGCAAGCAGGAGTCAGATGAGT-3'. Todas as amostras foram amplificadas na presença de controles positivo (HELA CELL HPV18) e negativo (água milli-Q). Os produtos da PCR obtidos foram separados por eletroforese analisados em gel de agarose na concentração de 2% e corados com brometo de etídio a 10%.

4.9 Análise Estatística

Os dados foram analisados descritivamente por meio de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e as das medidas: média, desvio padrão (média \pm DP), e mediana e os percentis 25 e 75 (mediana (P25; P75)) para as variáveis numéricas.

Para avaliar associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, teste Exato de Fisher se a condição para utilização do Qui-quadrado não foi verificada ou o teste da Razão de Verossimilhança quando não foi possível se obter o Exato de Fisher por excesso da capacidade técnica do computador. Para a comparação entre categorias em relação a variáveis numéricas foi utilizado o teste t-Student com variâncias iguais ou o de Mann-Whitney no caso de duas categorias e o teste de Kruskal-Wallis no caso de mais duas categorias. No caso de diferença significativa pelo teste de Kruskal-Wallis foram realizadas comparações múltiplas do teste de Conover.

A escolha do teste t-Student com variâncias iguais ocorreu nas situações que a variável numérica em análise apresentou distribuição normal e variâncias iguais entre as categorias e os testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis no caso da rejeição da normalidade ou devido ao tamanho da amostra inferior a 6 casos pacientes. A verificação da normalidade foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk e a igualdade de variâncias pelo teste F de Levene.

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB SPSS na versão 25.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados Histológicos

Dos 193 pacientes incluídos no estudo, 119 (61,7%) apresentavam apenas uma lesão mamária e/ou axilar com indicação clínica de realização de biópsia, e 74 possuíam mais de uma alteração biopsiável, sendo 56 (29%) com duas, 15 (7,8%) com três, duas (1,0%) com quatro e uma (0,5%) com cinco, totalizando 289 lesões. Dentre essas lesões, 240 correspondiam a alterações mamárias, objetivo deste estudo, e 49, a linfonodos axilares, na pesquisa de disseminação metastática (Tabela 3 e 12).

Os pacientes foram classificados em benignos (100 = 51,8%), quando todas as lesões biopsiadas eram de natureza benigna, e em malignos, quando pelo menos uma lesão biopsiada apresentava resultado histológico de malignidade (93 = 48,2%) (Tabela 3).

Houve um risco maior de malignidade entre as pacientes com múltiplas lesões, com duas (OR= 3,1, IC= 1,6 a 5,9) e com três ou mais (OR= 4,4, IC= 1,5 a 13,3), quando comparado as com apenas uma alteração ($p < 0,001$). A média de quantidade de nódulos biopsiáveis por paciente foi 1,5 +/- 0,73, enquanto, entre os malignos e os benignos os valores foram respectivamente 1,70 +/- 0,80 e 1,31 +/- 0,60 ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 3 – Avaliação do diagnóstico dos pacientes e número de nódulos por paciente

Variável	n (%)
Diagnóstico	
Maligno	93 (48,2)
Benigno	100 (51,8)
Número de nódulos	
Um	119 (61,7)
Dois	56 (29,0)
Três ou mais	18 (9,3)
TOTAL	193 (100,0)
Metástase	
Sim	39 (41,9)
Não	19 (20,4)
Não informado	35 (37,6)
TOTAL	93 (100,0)

Tabela 4 – Avaliação do número de nódulos segundo o diagnóstico

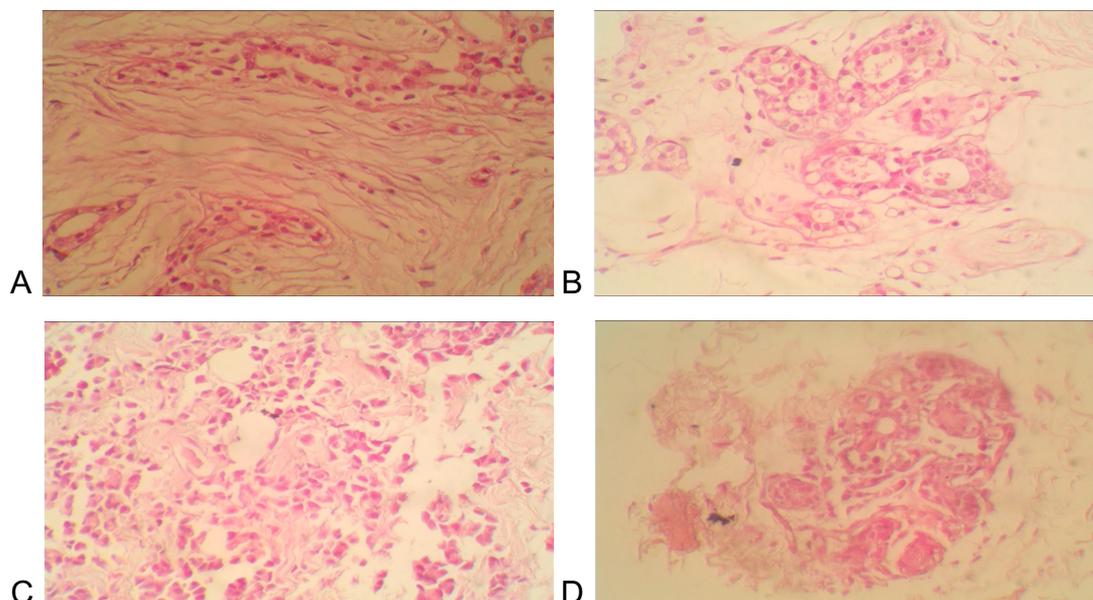
Variável	Diagnóstico		Grupo Total n (%)	Valor de p	OR (IC à 95%)
	Maligno	Benigno			
	n (%)	n (%)			
Número de nódulos				$p^{(1)} < 0,001^*$	
Um	44 (47,3)	75 (75,0)	119 (61,7)		1,0
Dois	36 (38,7)	20 (20,0)	56 (29,0)		3,1 (1,6 a 5,9)
Três ou mais	13 (14,0)	5 (5,0)	18 (9,3)		4,4 (1,5 a 13,3)
TOTAL	93 (100,0)	100 (100,0)	193 (100,0)		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Exato de Fisher.

Das 240 amostras mamárias selecionadas, 136 (56,7%) receberam o diagnóstico de benignidade e 104 (43,3%) de malignidade. Entre as lesões benignas a maioria 73 (73/136 = 53,7%) apresentou como resultado histológico fibroadenoma (FA), e os outros diagnósticos, menos frequentes, foram alteração fibrocística, fibroesclerose, adenose esclerosante, adenose simples, papiloma, ginecomastia, esteatonecrose, alteração fibroadenomatoide, fibrose estromal, adenoma tubular, linfonodo intramamario, hiperplasia ductal usual. Já entre as lesões malignas os carcinomas mais frequentes corresponderam a: ductal invasivo (CDI) 83 (79,8%), seguindo por lobular invasivo 7 (6,7%), ductal *in situ* (CDIS) 5 (4,8%), e outros infrequentes, 9 (8,6%), como papilífero invasivo, mucinoso invasivo, metaplásico e misto ductal e lobular (Tabela 5) (Figura 8).



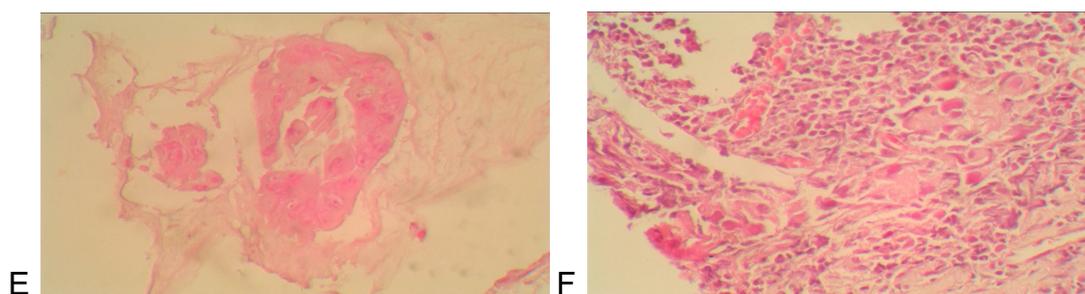


Figura 8. Resultados histológicos das biópsias, corados em hematoxilina e eosina: A) Fibroadenoma, B) CDIS, C) CDI, D) Ca. Lobular Invasivo, E) Ca. Mucinoso Invasivo, F) Ca. Metaplásico.

Quanto ao perfil molecular das 104 lesões malignas, a apresentação foi: luminal 57 (54,8%), super expressão de HER2 20 (19,2%) e TN 14 (13,4%). Treze (12,5%) pacientes não possuíam resultados moleculares nem na patologia, nem no prontuário eletrônico. Entre os luminais, 24 (23,1%) eram A e 32 (30,8%) eram B, e 1 (1,7%) não apresentava dados referentes ao percentual de detecção do Ki67, impossibilitando a classificação (Tabela 5).

Tabela 5 – Avaliação do diagnóstico dos nódulos

Variável	n (%)
Diagnóstico	
Maligno	104 (43,3)
Benigno	136 (56,7)
Diagnóstico histológico	
Carcinoma ductal invasivo	83 (34,6)
Carcinoma lobular infiltrativo	7 (2,9)
Carcinoma ductal in situ	5 (2,1)
Outros carcinomas	9 (3,8)
Fibroadenoma	73 (30,4)
Outros	63 (26,3)
TOTAL	240 (100,0)
Molecular 1	
Luminal	57 (54,8)
HER2	20 (19,2)
TN	14 (13,5)
Não informado	13 (12,5)
Molecular2	
Luminal	1 (1,0)
Luminal A	24 (23,1)
Luminal B	32 (30,8)
HER2	20 (19,2)
TN	14 (13,5)
Não informado	13 (12,5)
TOTAL	104 (100,0)

Entre as pacientes com carcinoma e com dados coletados, quase 2/3 evoluiu com metástase para a cadeia linfonodal axilar ($39/58 = 67,2\%$). Em 19 ($19/58 = 32,8\%$) pesquisadas, essa informação não estava expressa (Tabela 3).

5.2 Perfil Epidemiológico e Clínico

Dos 193 pacientes do estudo, quase que a totalidade (99,5%) foi do gênero feminino, assim como, portanto, nos subgrupos malignos e benignos. (Tabela 6). Apenas um paciente (0,5%) era masculino e esse apresentou resultado histológico de ginecomastia simulando um nódulo mamário suspeito. Não foi calculado OR, IC e p devido a ocorrência de baixa frequência de homens na pesquisa.

A idade das participantes do estudo variou entre 18 e 102 anos, com média de $52,1 \pm 14,5$ anos e mediana de 50 anos. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, prevalecendo no estudo os com faixa etária entre 40 a 59 anos, correspondendo a 107 estudados (55,4%). Os demais grupos foram: < 40 anos, com 33 pacientes (17,1%); e ≥ 60 anos, com 53 (27,5%). A grande maioria (27 = 81,8%) dos pacientes < 40 anos tiveram lesões de natureza benigna, enquanto nos > 60 anos prevaleceu a malignidade (36 = 67,9%) (> 60 anos: OR= 9,5, IC= 3,3 a 27,4, $p < 0,001$). A média de idade entre as pacientes sem neoplasia e com neoplasia foi respectivamente $47,54 \pm 14,17$ anos e $57,01 \pm 13,25$ anos ($p < 0,001$) (Tabela 6, 7 e 12).

Quanto a etnia, a mais prevalente foi a parda, com 114 pacientes (59,1%); os demais se intitularam como branco, 58 (30,1%); preto, 18 (9,3%) e amarela (asiático), 2(1%). Nenhum paciente indígena participou do estudo (0%). Pacientes de raça branca apresentaram predomínio de nódulos benignos (65,5%), já a parda, de malignos (56,1%) ($p=0,030$). Dividiu-se ainda a etnia em dois grupos, branca e não branca, havendo um risco de 2,2 vezes deste último desenvolver um câncer de mama (não branca: OR= 2,2, IC= 1,2 a 4,2, $p= 0,014$) (Tabela 6 e 7).

Na escolaridade, predominou os indivíduos com baixo nível de estudo. Os pacientes foram categorizados em: analfabeto, 10 (5,2%); fundamental incompleto, 49 (25,4%), fundamental completo, 45 (23,3%); médio, 65

(33,7%); superior, 21 (10,9%); e três (1,6%) avaliados não informaram seu grau de instrução. Houve leve prevalência para baixo nível de escolaridade, com 104 casos (53,9%), contra alto, 86 (44,6%); três (1,6%) pessoas não informaram a escolaridade. A maioria dos analfabetos (7/10 = 70%) foram diagnosticados com malignidade (OR de 3,8, IC de 0,8 a 19,0). Houve predomínio da malignidade nas escolaridades mais baixas (até fundamental completo), com 54,8%, e de benignidade na alta, com 61,6%. (baixa: OR= 1,9, IC= 1,1 a 3,5, $p= 0,024$) (Tabela 6 e 7).

O número de pacientes que estavam ativos trabalhando, 89 (46,1%) prevaleceu sobre os desempregados ou aposentados, 76 (39,4%), porém, de 28 (14,5%) participantes não foi possível obter informações sobre esses dados. A benignidade sobressaiu em ambos os grupos ($p= 0,194$, não trabalhadores: OR= 1,5, IC= 0,8 a 2,8) (Tabela 6 e 7).

Avaliando-se a procedência, a leve maioria dos pacientes, 68 (35,2%), foram oriundos do interior do Estado de Pernambuco. Dos demais, 57 (29,5%) foram de Recife e 67 (34,7%) da região metropolitana de Recife (Jaboatão dos Guararapes, Paulista, Igarassu, Abreu e Lima, Camaragibe, Cabo de Santo Agostinho, São Lourenço da Mata, Araçoiaba, Ilha de Itamaracá, Ipojuca, Moreno, Itapissuma); nenhum paciente teve origem de outro estado (0%) e um paciente não informou sua procedência (0,5%). Entre os moradores da RMR, os malignos (55,2%) superaram os benignos (44,8%), achado não observado nos grupos dos residentes de Recife e do interior, porém não houve significância estatística ($p= 0,332$, RMR: OR= 1,6, IC= 0,8 a 3,2) (Tabela 6 e 7).

Tabela 6 – Avaliação do perfil epidemiológico

Variável	n (%)
TOTAL	193 (100,0)
Faixa etária	
18 a 39	33 (17,1)
40 a 59	107 (55,4)
60 ou mais	53 (27,5)
Sexo	
Masculino	1 (0,5)
Feminino	192 (99,5)
Etnia¹	
Branca	58 (30,1)

Parda	114 (59,1)
Preta	18 (9,3)
Amarela	2 (1,0)
Não informado	1 (0,5)
Etnia2	
Branca	58 (30,1)
Não branca	134 (69,4)
Não informado	1 (0,5)
Escolaridade1	
Analfabeto	10 (5,2)
Fundamental incompleto	49 (25,4)
Fundamental completo	45 (23,3)
Médio	65 (33,7)
Superior	21 (10,9)
Não informado	3 (1,6)
Escolaridade2	
Alta	86 (44,6)
Baixa	104 (53,9)
Não informado	3 (1,6)
Trabalha	
Sim	89 (46,1)
Não	76 (39,4)
Não informado	28 (14,5)
Procedência1	
Recife	57 (29,5)
RMR	67 (34,7)
Interior	68 (35,2)
Não informado	1 (0,5)
Procedência2	
Recife/RMR	124 (64,2)
Interior	68 (35,2)
Não informado	1 (0,5)

Tabela 7 – Avaliação do diagnóstico segundo o perfil epidemiológico

Variável	Diagnóstico			Valor de p	OR (IC à 95%)
	Maligno	Benigno	TOTAL		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Faixa etária				$p^{(1)} < 0,001^*$	
18 a 39	6 (18,2)	27 (81,8)	33 (100,0)		1,0
40 a 59	51 (47,7)	56 (52,3)	107 (100,0)		4,1 (1,6 a 10,7)
60 ou mais	36 (67,9)	17 (32,1)	53 (100,0)		9,5 (3,3 a 27,4)
Grupo Total	93 (48,2)	100 (51,8)	193 (100,0)		
Etnia1				$p^{(2)} = 0,030^*$	
Branca	20 (34,5)	38 (65,5)	58 (100,0)		**
Parda	64 (56,1)	50 (43,9)	114 (100,0)		**
Preta	7 (38,9)	11 (61,1)	18 (100,0)		**
Amarela	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)		**
Grupo Total	92 (47,9)	100 (52,1)	192 (100,0)		
Etnia2				$p^{(1)} = 0,014^*$	
Branca	20 (34,5)	38 (65,5)	58 (100,0)		1,0
Não branca	72 (53,7)	62 (46,3)	134 (100,0)		2,2 (1,2 a 4,2)
Grupo Total	92 (47,9)	100 (52,1)	192 (100,0)		
Escolaridade1				$p^{(1)} = 0,179$	
Analfabeto	7 (70,0)	3 (30,0)	10 (100,0)		3,8 (0,8 a 19,0)
Fundamental incompleto	27 (55,1)	22 (44,9)	49 (100,0)		2,0 (0,7 a 5,7)
Fundamental completo	23 (51,1)	22 (48,9)	45 (100,0)		1,7 (0,6 a 4,9)
Médio	25 (38,5)	40 (61,5)	65 (100,0)		1,0 (0,4 a 2,8)
Superior	8 (38,1)	13 (61,9)	21 (100,0)		1,0

Grupo Total	90 (47,4)	100 (52,6)	190 (100,0)		
Escolaridade²				$p^{(1)} = 0,024^*$	
Alta	33 (38,4)	53 (61,6)	86 (100,0)		1,0
Baixa	57 (54,8)	47 (45,2)	104 (100,0)		1,9 (1,1 a 3,5)
Grupo Total	90 (47,4)	100 (52,6)	190 (100,0)		
Trabalha				$p^{(1)} = 0,194$	
Sim	31 (34,8)	58 (65,2)	89 (100,0)		1,0
Não	34 (44,7)	42 (55,3)	76 (100,0)		1,5 (0,8 a 2,8)
Grupo Total	65 (39,4)	100 (60,6)	165 (100,0)		
Procedência¹				$p^{(1)} = 0,332$	
Recife	25 (43,9)	32 (56,1)	57 (100,0)		1,0
RMR	37 (55,2)	30 (44,8)	67 (100,0)		1,6 (0,8 a 3,2)
Interior	30 (44,1)	38 (55,9)	68 (100,0)		1,0 (0,5 a 2,1)
Grupo Total	92 (47,9)	100 (52,1)	192 (100,0)		
Procedência²				$p^{(1)} = 0,435$	
Recife/RMR	62 (50,0)	62 (50,0)	124 (100,0)		1,3 (0,7 a 2,3)
Interior	30 (44,1)	38 (55,9)	68 (100,0)		1,0
Grupo Total	92 (47,9)	100 (52,1)	192 (100,0)		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Exato de Fisher.

Através do cálculo do IMC, obtidos pela altura em metros (A) e peso em quilos (P) dos estudados ($IMC = P/A^2$), os participantes foram classificados em: IMC menor que 18,5 (baixo peso), entre 18,5-24,9 (normal), entre 25-29,9 (sobrepeso); e maior ou igual a 30 (obesidade). O menor IMC foi de 16,8, e o maior, de 42,4, encontrados respectivamente em participantes com carcinoma (carcinoma ductal invasivo) e com benignidade (esteatonecrose). A média de IMC foi de $27,57 \pm 5,20$. Quarenta e três (22,3%) avaliados não se conheceu o peso e/ou a altura, impossibilitando o cálculo do IMC. Observou-se que a maior percentagem dos estudados, 98 (50,8%), encontrava com o peso acima da normalidade; destes, 52 (26,9%) com sobrepeso e 46 (23,8%) com obesidade. Dos 52 indivíduos com IMC não elevado, 51 (26,4%) encontram-se com peso ideal; e uma, com baixo peso (0,5%). Dos malignos com informação, a maioria, 41 (73,2%) encontravam-se acima do peso ideal, porém, tal achado também foi observado no grupo dos benignos, com 57 (60,6%); apesar de um risco de 1,8 vezes de paciente com IMC elevado ter um carcinoma mamário, principalmente se com obesidade (OR= 2,1, IC= 0,9 a 4,8) não se observou diferença estatística ($p= 0,117$; IMC elevado: OR= 1,8, IC= 0,9 a 3,7) (Tabela 8 e 9). A média do IMC geral, dos benignos e dos malignos, foi $27,17 \pm 5,23$ e $28,26 \pm 5,12$, respectivamente ($p= 0,463$) (Tabela 12 e 13).

Na avaliação de comorbidades, não foi obtida a informação sobre hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) sobre 22 (11,4%) e 26 (13,5%) pacientes respectivamente. Setenta e quatro (38,3%) tinham HAS e 32 (16,6%), DM. Entre os hipertensos, houve um predomínio da malignidade, 42 (56,8%), assim como nos diabéticos 19 (59,4%) quando comparado aos não diabéticos 28/42 (66,6%). Houve relevância estatística entre hipertensão e malignidade ($p= 0,021$, OR= 2,8, IC= 1,5 a 5,2), assim como de diabetes com malignidade ($p= 0,021$, OR= 2,5, IC= 1,1 a 5,5) (Tabela 8 e 9).

Dentre os analisados, a maior parte, 140 (72,5%) e 135 (69,9%) não tinha hábitos como tabagismo e etilismo, respectivamente. O vício de cigarro e bebida alcoólica não foi analisada em 30 (15,5%) e 33 (17,1%) pacientes respectivamente. A carga tabágica e etílica não foi avaliada. Os ex-tabagistas, dois, e um ex-etilista foram incluídos como tabagista e etilista devido aos efeitos crônicos dessas drogas. A maioria dos tabagistas recebeu o diagnóstico de malignidade (13 = 56,5%), em contrapartida, o maior percentual dos etilistas foi benigno (15 = 60%). Não se observou significância do tabagismo ($p= 0,067$, OR=2,3, IC= 0,9 a 5,5) e do etilismo ($p= 0,834$, OR=1,1, IC=0,5 a 2,6) com malignidade (Tabela 8 e 9).

Sessenta e nove pacientes (35,8%) não possuíam informações sobre história familiar de câncer, e três paciente com história positiva não soube informar especificamente sobre câncer de mama familiar. Dos entrevistados, 98 (50,8%) apresentavam história familiar de câncer, porém destes apenas 38 (19,7%) a história era positiva para câncer de mama. A malignidade esteve proporcionalmente mais frequente nos pacientes com história familiar de câncer positiva, com 41/67 (61,19%), e quase metade das pacientes com neoplasia mamária na família (44,7%) foram diagnosticadas com câncer de mama também (história familiar: $p= 0,590$, positiva: OR= 1,2, IC= 0,6 a 2,2 / câncer de mama na família: $p= 0,379$, negativa OR= 1,4, IC= 0,7 a 2,9) (Tabela 8 e 9).

A minoria dos pacientes, (47 = 24,4%), relataram cirurgia prévia da mama, entretanto, não disponibilizaram laudos histológicos ou relatos cirúrgicos prévios. Entre eles, 31 (66%) foram benignos. Considerando os doentes com câncer e informações coletadas, apenas 16 (8,29%) informaram

precedente cirúrgico nessa glândula. De 27 pacientes (13,98%) não foi disponibilizado o histórico cirúrgico. Não se detectou relevância estatística ($p= 0,349$, não: OR= 1,4, IC= 0,7 a 2,8) (Tabela 8 e 9).

Vinte participantes (10,4%) tinham sido submetidos a quimioterapia prévia para tratamento de neoplasia, com metade recebendo diagnóstico atual de malignidade. Já em relação a radioterapia e a hormonioterapia, esse número foi menor, correspondendo a 15 (7,8%) e 10 (5,2%) respectivamente, com 40% apresentando diagnóstico maligno novamente em ambos. Trinta e cinco, 34 e 35 participantes, não tinham informações sobre quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia; e dentre os malignos analisados foram encontrados apenas 10 (22,7%), seis (13,0%) e quatro (9,1%) com histórico de quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia, respectivamente (radioterapia: $p= 0,807$, OR= 1,1, IC= 0,4 a 3,4; quimioterapia: $p=0,187$, OR= 1,9, IC= 0,7 a 4,8; hormônio: $p=1,000$, OR= 1,2, IC= 0,3 a 4,3) (Tabela 8 e 9).

Quanto aos cuidados com a saúde da mama, a grande maioria dos avaliados realizavam o autoexame em busca de lesões mamárias palpáveis, 135 (69,9%), assim como, 107 (55,4%) já haviam realizado pelo menos uma vez exame de mamografia; esses achados se mantiveram no grupo dos malignos, com respectivamente 49 (90,7%) e 36 casos (66,6%). De trinta e nove pacientes não foram coletadas informações quanto ao autoexame ou realização de exames de imagem. Tais cuidados foram importantes para o diagnóstico da lesão em avaliação na pesquisa, pois a descoberta desta ocorreu em 84 (43,5%) dos casos pelo autoexame, e em 32 (16,6%) e em 30 (10/35 = 15,5%) pelos exames de MMG e USG respectivamente; não sendo diferente essas proporções também no grupo de lesões malignas, com autoexame responsável por 68,5% (37/54) e os exames radiológicos 29,6% (16/54). Oito pacientes (4,1%) referiram que o médico assistente ao exame físico descobriu a doença. Não se observou relevância estatística em relação a realização do autoexame ($p= 0,393$; OR= 1,6, IC= 0,5 a 4,7) e da mamografia ($p=0,393$, OR= 1,6, IC= 0,5 a 4,7); entretanto foi identificada associação significativa entre o diagnóstico e a forma de descoberta ($p= 0,026$).

Dos entrevistados a maior parcela apresentava queixa de dor na mama, 60 (31,1%), ao contrário da queixa de saída de secreção pelo mamilo,

com apenas 27 (14,0%). Não foi estudado a característica da descarga mamilar, assim como 39 (20,2%) não apresentavam respostas a ambos os questionamentos. Entre os malignos, foi quase que equivalente entre sentir ou não dor mamária (26/54 x 28/54), já em relação a descarga a minoria tinha essa queixa (9/54 = 16,6%). Ainda que identificado um risco de malignidade de 1,8 vezes para as pacientes com queixa de dor mamária, não se detectou relevância estatística, assim como com a saída de líquido mamilar (dor: $p=0.086$, OR= 1,8, IC= 0,9 a 3,5; não secreção: $p=0.836$, OR= 1,1, IC= 0,5 a 2,6) (Tabela 8 e 9).

Foi analisado também se a lesão era ou não palpável, com 95 (49,2%) sendo palpável e 98 (50,8%) não. Entre os nódulos palpáveis, a grande parcela era maligna (66,3%), enquanto os impalpáveis, eram benignos (69,4%), determinando um risco 4,5 maior de um nódulo palpável ser considerado maligno ($p < 0,001$, OR= 4,5, IC= 2,4 a 8,2) (Tabela 8 e 9).

Tabela 8 – Avaliação do perfil clínico dos pacientes

Variável	n (%)
TOTAL	193 (100,0)
Classificação do IMC	
Baixo peso	1 (0,5)
Normal	51 (26,4)
Sobrepeso	52 (26,9)
Obesidade	46 (23,8)
Não informado	43 (22,3)
IMC elevado	
Sim	98 (50,8)
Não	52 (26,9)
Não informado	43 (22,3)
Hábito do etilismo	
Sim	25 (13,0)
Não	135 (69,9)
Não informado	33 (17,1)
Hábito do tabagismo	
Sim	23 (11,9)
Não	140 (72,5)
Não informado	30 (15,5)
História familiar	
Sim	98 (50,8)
Não	69 (35,8)
Não informado	26 (13,5)
CA de mama na família	
Sim	38 (19,7)
Não	122 (63,2)
Não informado	33 (17,1)

Cirurgia de mama		
Sim		47 (24,4)
Não		119 (61,7)
Não informado		27 (14,0)
Radio		
Sim		15 (7,8)
Não		144 (74,6)
Não informado		34 (17,6)
Quimio		
Sim		20 (10,4)
Não		138 (71,5)
Não informado		35 (18,1)
Hormônio		
Sim		10 (5,2)
Não		148 (76,7)
Não informado		35 (18,1)
HAS		
Sim		74 (38,3)
Não		97 (50,3)
Não informado		22 (11,4)
DM		
Sim		32 (16,6)
Não		135 (69,9)
Não informado		26 (13,5)
Autoexame		
Sim		135 (69,9)
Não		19 (9,8)
Não informado		39 (20,2)
MMG		
Sim		107 (55,4)
Não		47 (24,4)
Não informado		39 (20,2)
Descoberta1		
Autoexame		84 (43,5)
Imagem		62 (32,1)
Médico de rotina		8 (4,1)
Não informado		39 (20,2)
Descoberta2		
Autoexame		84 (43,5)
Médico de rotina		8 (4,1)
Imagem: MMG		32 (16,6)
Imagem: USG		30 (15,5)
Não informado		39 (20,2)
Dor		
Sim		60 (31,1)
Não		94 (48,7)
Não informado		39 (20,2)
Líquido no mamilo		
Sim		27 (14,0)
Não		127 (65,8)
Não informado		39 (20,2)
Palpável		
Sim		95 (49,2)
Não		98 (50,8)

Tabela 9 – Avaliação do diagnóstico segundo o perfil clínico

Variável	Diagnóstico			Valor de p	OR (IC à 95%)
	Maligno	Benigno	TOTAL		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Classificação do IMC				p ⁽¹⁾ = 0,224	
Baixo peso/Normal	15 (28,8)	37 (71,2)	52 (100,0)		1,0
Sobrepeso	20 (38,5)	32 (61,5)	52 (100,0)		1,5 (0,7 a 3,5)
Obesidade	21 (45,7)	25 (54,3)	46 (100,0)		2,1 (0,9 a 4,8)
Grupo Total	56 (37,3)	94 (62,7)	150 (100,0)		
IMC elevado				p ⁽¹⁾ = 0,117	
Sim	41 (41,8)	57 (58,2)	98 (100,0)		1,8 (0,9 a 3,7)
Não	15 (28,8)	37 (71,2)	52 (100,0)		1,0
Grupo Total	56 (37,3)	94 (62,7)	150 (100,0)		
Hábito do etilismo				p ⁽¹⁾ = 0,834	
Sim	10 (40,0)	15 (60,0)	25 (100,0)		1,1 (0,5 a 2,6)
Não	51 (37,8)	84 (62,2)	135 (100,0)		1,0
Grupo Total	61 (38,1)	99 (61,9)	160 (100,0)		
Hábito do tabagismo				p ⁽¹⁾ = 0,067	
Sim	13 (56,5)	10 (43,5)	23 (100,0)		2,3 (0,9 a 5,5)
Não	51 (36,4)	89 (63,6)	140 (100,0)		1,0
Grupo Total	64 (39,3)	99 (60,7)	163 (100,0)		
História familiar				p ⁽¹⁾ = 0,590	
Sim	41 (41,8)	57 (58,2)	98 (100,0)		1,2 (0,6 a 2,2)
Não	26 (37,7)	43 (62,3)	69 (100,0)		1,0
Grupo Total	67 (40,1)	100 (59,9)	167 (100,0)		
CA de mama na família				p ⁽¹⁾ = 0,460	
Sim	17 (44,7)	21 (55,3)	38 (100,0)		1,3 (0,6 a 2,8)
Não	46 (38,0)	75 (62,0)	121 (100,0)		1,0
Grupo Total	63 (39,6)	96 (60,4)	159 (100,0)		
Cirurgia de mama				p ⁽¹⁾ = 0,349	
Sim	16 (34,0)	31 (66,0)	47 (100,0)		1,0
Não	50 (42,0)	69 (58,0)	119 (100,0)		1,4 (0,7 a 2,8)
Grupo Total	66 (39,8)	100 (60,2)	166 (100,0)		
Radioterapia				p ⁽¹⁾ = 0,807	
Sim	6 (40,0)	9 (60,0)	15 (100,0)		1,1 (0,4 a 3,4)
Não	53 (36,8)	91 (63,2)	144 (100,0)		1,0
Grupo Total	59 (37,1)	100 (62,9)	159 (100,0)		
Quimioterapia				p ⁽¹⁾ = 0,187	
Sim	10 (50,0)	10 (50,0)	20 (100,0)		1,9 (0,7 a 4,8)
Não	48 (34,8)	90 (65,2)	138 (100,0)		1,0
Grupo Total	58 (36,7)	100 (63,3)	158 (100,0)		
Hormônio				p ⁽²⁾ = 1,000	
Sim	4 (40,0)	6 (60,0)	10 (100,0)		1,2 (0,3 a 4,3)
Não	54 (36,5)	94 (63,5)	148 (100,0)		1,0
Grupo Total	58 (36,7)	100 (63,3)	158 (100,0)		
HAS				p ⁽¹⁾ = 0,001*	
Sim	42 (56,8)	32 (43,2)	74 (100,0)		2,8 (1,5 a 5,2)
Não	31 (32,0)	66 (68,0)	97 (100,0)		1,0
Grupo Total	73 (42,7)	98 (57,3)	171 (100,0)		
DM				p ⁽¹⁾ = 0,021*	
Sim	19 (59,4)	13 (40,6)	32 (100,0)		2,5 (1,1 a 5,5)
Não	50 (37,0)	85 (63,0)	135 (100,0)		1,0
Grupo Total	69 (41,3)	98 (58,7)	167 (100,0)		
Autoexame				p ⁽¹⁾ = 0,393	
Sim	49 (36,3)	86 (63,7)	135 (100,0)		1,6 (0,5 a 4,7)
Não	5 (26,3)	14 (73,7)	19 (100,0)		1,0
Grupo Total	54 (35,1)	100 (64,9)	154 (100,0)		

				$p^{(1)} = 0,577$	
MMG					
Sim	36 (33,6)	71 (66,4)	107 (100,0)		1,0
Não	18 (38,3)	29 (61,7)	47 (100,0)		1,2 (0,6 a 2,5)
Grupo Total	54 (35,1)	100 (64,9)	154 (100,0)		
Descoberta1				$p^{(1)} = 0,029^*$	
Autoexame	37 (44,0)	47 (56,0)	84 (100,0)		**
Imagem	16 (25,8)	46 (74,2)	62 (100,0)		**
Médico de rotina	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (100,0)		**
Grupo Total	54 (35,1)	100 (64,9)	154 (100,0)		
Descoberta2				$p^{(1)} = 0,026^*$	
Autoexame	37 (44,0)	47 (56,0)	84 (100,0)		**
Médico de rotina	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (100,0)		**
Imagem: MMG	11 (34,4)	21 (65,6)	32 (100,0)		**
Imagem: USG	5 (16,7)	25 (83,3)	30 (100,0)		**
Grupo Total	54 (35,1)	100 (64,9)	154 (100,0)		
Dor				$p^{(1)} = 0,086$	
Sim	26 (43,3)	34 (56,7)	60 (100,0)		1,8 (0,9 a 3,5)
Não	28 (29,8)	66 (70,2)	94 (100,0)		1,0
Grupo Total	54 (35,1)	100 (64,9)	154 (100,0)		
Líquido no mamilo				$p^{(1)} = 0,836$	
Sim	9 (33,3)	18 (66,7)	27 (100,0)		1,0
Não	45 (35,4)	82 (64,6)	127 (100,0)		1,1 (0,5 a 2,6)
Grupo Total	54 (35,1)	100 (64,9)	154 (100,0)		
Palpável				$p^{(1)} < 0,001^*$	
Sim	63 (66,3)	32 (33,7)	95 (100,0)		4,5 (2,4 a 8,2)
Não	30 (30,6)	68 (69,4)	98 (100,0)		1,0
Grupo Total	93 (48,2)	100 (51,8)	193 (100,0)		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências nulas

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson.

(2) Pelo teste Exato de Fisher.

Das pacientes mulheres, 192, foram ainda pesquisados outros parâmetros referentes ao gênero feminino, como a menstruação, gestação, amamentação, atividade sexual e medicações hormonais (Tabela 10 e 11).

A menarca variou entre 9 e 18 anos, com média de $13,09 \pm 1,72$ anos. Oitenta e nove (46,4%) pacientes menstruaram dentro do período de idade normal, e 63 (32,8%) apresentaram menarca tardia (> 14 anos). Não foi encontrada nenhuma paciente com menarca precoce no estudo (< 8 anos), e de 40 mulheres (20,8%) não foi possível obter esta informação. Dentre as pacientes com malignidade e com dados disponibilizados, a média foi de $13,11 \pm 1,68$ anos, já a média entre os benignos foi de $13,08 \pm 1,76$ anos. Não se observou estatisticamente relação entre a idade de início da menstruação e risco de malignidade ($p = 0,788$, tardia: OR= 1,1, IC =0,6 a 2,1), assim como com a média da idade ($p = 0,892$) (Tabela 10, 11 e 12).

A maioria das participantes se encontrava na menopausa, com 90 (46,9%) com esse status hormonal e 74 (38,5%) com menstruação regular.

Não houve acesso a esses dados em 28 pacientes (14,6%) e em quatro pacientes menopausadas, não foi conseguido informe da idade de surgimento. A idade de início da menopausa variou entre 23 e 62 anos, com média de $46,29 \pm 7,20$ anos. Nas lesões benignas, a média de idade foi de $45,55 \pm 5,65$ anos e nas malignas de $47,27 \pm 8,84$ anos ($p= 0,044$). A malignidade esteve mais incidente entre as menopausadas (41/65) do que entre as não menopausadas (24/65) ($p= 0,087$, OR= 1,7, IC = 0,9 a 3,3). A menopausa foi ainda classificada de acordo com a idade de surgimento em precoce, quando abaixo dos 40 anos e cedo, entre 40-45 anos (28 = 23,7%); normal, entre 45-55 anos (52 = 44,1%), e tardia, >55 anos (6 = 5,1%). Todas as pacientes com menopausa tardia eram malignas, em oposição, a benignidade ocorreu mais nos grupos dentro da normalidade e nas com cedo e precoce ($p= 0,013$) (Tabela 10, 11 e 12).

A idade do início da vida sexual variou entre 13 e 46, ocorrendo na maior parte após os 18 anos de idade 89 (48,3%). Oito pacientes eram virgens e foram excluídas desta análise (8/192 = 4,1%), assim como também das variáveis relacionadas a gestação e número de parceiros. De quarenta e quatro mulheres (23,9%) essa informação não estava expressa. A malignidade também foi encontrada com maior frequência entre as pacientes com perda da virgindade após os 18 anos (34/52) ($p= 0,732$, >18 anos: OR= 1,1, IC = 0,6 a 2,3). A média geral da idade da primeira relação sexual foi $20,36 \pm 5,45$, nos benignos $20,59 \pm 5,77$ e nos malignos $19,98 \pm 4,89$ (Tabela 10, 11 e 12).

O maior número das participantes, 132 (71,7%), tiveram pelo menos uma gestação, bem como no grupo de malignidade, em que 60/70 gestaram (85,7%). De 23 (12,5%) mulheres essa informação não foi coletada. Não se observou significância ($p= 0,280$, OR= 1,6, IC = 0,7 a 3,7). Quanto ao número de gestações, a maioria, 87 (47,2%), engravidou 1 a 3 vezes, e 42 (22,8%) engravidaram 4 ou mais vezes. Vinte e seis (14,1%) pacientes não disponibilizaram esses dados. Entre as cancerígenas, 10 (14,9%) não possuíam filhos, 34 (50,7%) gestaram 1 a 3, e 23 (34,3%), 4 ou mais ($p= 0,152$, 1 a 3: OR= 1,2, IC = 0,5 a 2,9; 4 ou +: OR= 2,3, IC = 0,9 a 6,1). A média geral da quantidade de gravidez foi de $2,83 \pm 2,78$, já nos malignos esses valores foram maiores de $3,46 \pm 3,29$ e nos benignos, menores, de

2,36 +/- 2,34 ($p= 0,024$) (Tabela 10, 11 e 12). Apenas uma paciente (0,5%) estava grávida no momento da coleta, e esta apresentou lesão maligna na biópsia. Somente duas pacientes (1,1%) estavam em amamentação na época do estudo, ambas com alterações benignas.

Quanto ao número de parceiros sexuais, observou-se grande predominância de poucos parceiros, sendo 122 (66,3%) com menos de 4. A malignidade também apresentou maior percentagem naquelas com < 4 parceiros 46 (83,3%) do que nas com > 5 parceiros 4 (16,7%). Cinquenta e dois (27,1%) não tinham essa informação exposta ($p= 1,000$, 5 a 10: OR= 1,1, IC = 0,3 a 3,9) (Tabela 10 e 11).

Apenas onze mulheres (6%) fazem uso de terapia de reposição hormonal (TRH), tendo quatro (36,4%) delas diagnóstico de malignidade. Não foram avaliadas pacientes que usaram por um período e descontinuaram. De 36 (19,6 %) pesquisadas não foi obtida essa informação ($p= 1,000$, Não: OR= 1,1, IC= 0,3 a 3,9) (Tabela 10 e 11).

Somente dezoito (9,4%) pacientes tomavam anticoncepcional hormonal (ACO), e com quatro (22,2%) destas evoluindo com carcinoma. Não foram analisadas as mulheres que utilizaram por algum período da vida o ACO, apenas as em uso no momento da pesquisa. Trinta e oito (19,8%) participantes não responderam a esses dados ($p= 0,204$, Não: OR= 2,1, IC= 0,7 a 6,7) (Tabela 10 e 11).

Tabela 10 – Avaliação dos parâmetros relacionados ao gênero feminino

Variável	n (%)
Menarca	
Tardia	63 (32,8)
Normal	89 (46,4)
Não informado	40 (20,8)
Menopausa	
Sim	90 (46,9)
Não	74 (38,5)
Não informado	28 (14,6)
TOTAL	192 (100,0)
Classificação da menopausa	
Cedo/Precocce	28 (23,7)
Normal	52 (44,1)
Tardia	6 (5,1)
Não informado	32 (27,1)
TOTAL	118 (100,0)
Primeira relação	

< 18 anos	51 (27,7)
> 18 anos	89 (48,4)
Não informado	44 (23,9)
Gestação	
Sim	132 (71,7)
Não	29 (15,8)
Não informado	23 (12,5)
Número de gestação	
Nenhuma	29 (15,8)
1 a 3	87 (47,3)
4 ou mais	42 (22,8)
Não informado	26 (14,1)
Número de parceiros	
1 a 4	122 (66,3)
5 a 10	10 (5,4)
Não informado	52 (28,3)
TRH	
Sim	11 (6,0)
Não	137 (74,5)
Não informado	36 (19,6)
Grávida	
Sim	1 (0,5)
Não	138 (75,0)
Não informado	45 (24,5)
Amamentando	
Sim	2 (1,1)
Não	147 (79,9)
Não informado	35 (19,0)
TOTAL	184 (100,0)
ACO	
Sim	18 (9,4)
Não	136 (70,8)
Não informado	38 (19,8)
TOTAL	192 (100,0)

Tabela 11 – Avaliação do diagnóstico segundo os parâmetros relacionados ao gênero feminino

Variável	Diagnóstico		TOTAL n (%)	Valor de p	OR (IC à 95%)
	Maligno n (%)	Benigno n (%)			
Menarca				$p^{(1)} = 0,788$	
Tardia	24 (38,1)	39 (61,9)	63 (100,0)		1,1 (0,6 a 2,1)
Normal	32 (36,0)	57 (64,0)	89 (100,0)		1,0
Grupo Total	56 (36,8)	96 (63,2)	152 (100,0)		
Menopausa				$p^{(1)} = 0,087$	
Sim	41 (45,6)	49 (54,4)	90 (100,0)		1,7 (0,9 a 3,3)
Não	24 (32,4)	50 (67,6)	74 (100,0)		1,0
Grupo Total	65 (39,6)	99 (60,4)	164 (100,0)		
Classificação da menopausa				$p^{(2)} = 0,013^*$	
Cedo/Precoce	11 (39,3)	17 (60,7)	28 (100,0)		**
Normal	20 (38,5)	32 (61,5)	52 (100,0)		**
Tardia	6 (100,0)	-	6 (100,0)		**
Grupo Total	37 (43,0)	49 (57,0)	86 (100,0)		
Primeira relação				$p^{(1)} = 0,732$	
< 18 anos	18 (35,3)	33 (64,7)	51 (100,0)		1,0
> 18 anos	34 (38,2)	55 (61,8)	89 (100,0)		1,1 (0,6 a 2,3)
Grupo Total	52 (37,1)	88 (62,9)	140 (100,0)		

Gestação				p ⁽¹⁾ = 0,280	
Sim	60 (45,5)	72 (54,5)	132 (100,0)		1,6 (0,7 a 3,7)
Não	10 (34,5)	19 (65,5)	29 (100,0)		1,0
Grupo Total	70 (43,5)	91 (56,5)	161 (100,0)		
Número de gestação				p ⁽¹⁾ = 0,152	
Nenhuma	10 (34,5)	19 (65,5)	29 (100,0)		1,0
1 a 3	34 (39,1)	53 (60,9)	87 (100,0)		1,2 (0,5 a 2,9)
4 ou mais	23 (54,8)	19 (45,2)	42 (100,0)		2,3 (0,9 a 6,1)
Grupo Total	67 (42,4)	91 (57,6)	158 (100,0)		
Número de parceiros				p ⁽²⁾ = 1,000	
1 a 4	46 (37,7)	76 (62,3)	122 (100,0)		1,0
5 a 10	4 (40,0)	6 (60,0)	10 (100,0)		1,1 (0,3 a 4,1)
Grupo Total	50 (37,9)	82 (62,1)	132 (100,0)		
TRH				p ⁽²⁾ = 1,000	
Sim	4 (36,4)	7 (63,6)	11 (100,0)		1,0
Não	53 (38,7)	84 (61,3)	137 (100,0)		1,1 (0,3 a 3,9)
Grupo Total	57 (38,5)	91 (61,5)	148 (100,0)		
ACO				p ⁽¹⁾ = 0,204	
Sim	4 (22,2)	14 (77,8)	18 (100,0)		1,0
Não	51 (37,5)	85 (62,5)	136 (100,0)		2,1 (0,7 a 6,7)
Grupo Total	55 (35,7)	99 (64,3)	154 (100,0)		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências nulas

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Exato de Fisher.

Tabela 12 – Estatística das variáveis numéricas

Variável	n	Estatísticas						
		Média ± DP	CV	Mínimo	P25	Mediana	P75	Máximo
Idade	193	52,10 ± 14,50	27,83	18,00	42,00	50,00	61,50	102,00
IMC	150	27,57 ± 5,20	18,86	16,80	23,74	26,70	30,68	42,40
Número de nódulos	193	1,50 ± 0,73	48,67	1,00	1,00	1,00	2,00	5,00
Idade da menarca	152	13,09 ± 1,72	13,14	9,00	12,00	13,00	14,00	18,00
Idade na menopausa	86	46,29 ± 7,20	15,55	23,00	40,75	48,00	50,00	62,00
Idade na primeira relação sexual	140	20,36 ± 5,45	26,77	13,00	17,00	19,00	23,00	46,00
Número de gestações	158	2,83 ± 2,78	98,23	0,00	1,00	2,00	4,00	17,00

Tabela 13 – Estatística das variáveis numéricas segundo o diagnóstico

Variável	n M / B	Diagnóstico			Valor de p
		Maligno	Benigno	TOTAL	
		Média ± DP Mediana (P25; P75)	Média ± DP Mediana (P25; P75)	Média ± DP Mediana (P25; P75)	
Idade	93 / 100	57,01 ± 13,25 56,00 (47,00; 67,50)	47,54 ± 14,17 47,50 (38,00; 56,00)	52,10 ± 14,50 50,00 (42,00; 61,50)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
IMC	56 / 94	28,26 ± 5,12 27,45 (24,20; 31,18)	27,17 ± 5,23 25,90 (23,25; 30,53)	27,57 ± 5,20 26,70 (23,74; 30,68)	p ⁽¹⁾ = 0,098
Número de nódulos	93 / 100	1,70 ± 0,80 2,00 (1,00; 2,00)	1,31 ± 0,60 1,00 (1,00; 1,75)	1,50 ± 0,73 1,00 (1,00; 2,00)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
Idade da menarca	56 / 96	13,11 ± 1,68 13,00 (12,00; 14,00)	13,08 ± 1,76 13,00 (12,00; 14,00)	13,09 ± 1,72 13,00 (12,00; 14,00)	p ⁽¹⁾ = 0,892
Idade na menopausa	37 / 49	47,27 ± 8,84 50,00 (40,50; 53,00)	45,55 ± 5,65 47,00 (40,50; 50,00)	46,29 ± 7,20 48,00 (40,75; 50,00)	p ⁽¹⁾ = 0,044*
Idade na primeira relação sexual	52 / 88	19,98 ± 4,89 18,00 (17,00; 20,75)	20,59 ± 5,77 19,00 (17,00; 23,00)	20,36 ± 5,45 19,00 (17,00; 23,00)	p ⁽¹⁾ = 0,673
Número de gestações	67 / 91	3,46 ± 3,29 3,00 (2,00; 5,00)	2,36 ± 2,24 2,00 (1,00; 3,00)	2,83 ± 2,78 2,00 (1,00; 4,00)	p ⁽¹⁾ = 0,024*

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Pelo teste Mann-Whitney

(2) Pelo teste t-Student com variâncias iguais.

5.3 Resultados Ultrassonográficos

A maioria das 240 lesões mamárias apresentou-se como lesão nodular, 220 (91,7%), e apenas 20 (8,3%) como lesão não massa (alteração textural). A maioria das lesões não nodulares (15 = 75%) histologicamente foi maligna, com risco de 4,4 vezes maior destas lesões representarem câncer (p= 0,003, OR= 4,4, IC 1,5 a 12,6). Quanto ao diagnóstico histológico apenas o carcinoma ductal in situ teve como predomínio de apresentação a alteração textural (60%), com todos os demais prevalecendo apresentação nodular (p = 0,001) (Tabelas 14, 15 e 17).

Na ecogenicidade, 174 lesões (72,5%) mostraram-se como hipoecoicas, 27 (11,3%) heterogêneas, 32 (13,3%) complexo sólido-cístico e apenas três (1,3%) isoecoica e três (1,3%) hiperecoica. Nenhuma lesão anecoica foi biopsiada, e uma (0,4%) não tinha informação. Nos malignos, também houve maior expressão de hipoecogenicidade, 76 (73,1%), seguido de heterogeneidade, 19 (18,3%), e complexo sólido-cístico, oito (7,7%). Não se observou significância estatística (p= 0,084). Nos carcinomas não ductais e não lobulares, a ecogenicidade sólido-cística foi mais frequente (44,4%), enquanto nos carcinomas ductais e lobulares e nas lesões benignas a hipoecogenicidade foi mais encontrada (p = 0,008) (Tabelas 13, 14 e 16).

Já analisando o eixo, 218 (90,8%) são paralelos, e apenas 21 (8,8%), não paralelo, com quase todos deste apontando natureza maligna (17/21 = 80,9%) ($p < 0,001$, OR= 6,4, IC= 2,1 a 19,7). Quanto ao diagnóstico histológico foi raro o achado de perpendicularidade tanto entre os fibroadenomas, como também em outras lesões benignas, e houve maior percentual no carcinoma lobular infiltrativo (28,6%) ($p = 0,004$) (Tabelas 14, 15 e 17).

O parâmetro calcificação foi ausente em 209 lesões (87,1%) e presente em 30 (12,5%), destas, 76,6% (23/30) foram encontradas em natureza maligna ($p < 0,001$, OR= 5,2, IC=2,1 a 12,7). Subclassificou-se ainda em macrocalcificação em quatro casos (13,3%), todos benignos, e microcalcificação em 25 (83,3%); nenhuma lesão apresentou ambos os tipos de calcificação, e uma (3,3%) não tinha informação do padrão. Uma lesão não tinha informações sobre presença ou ausência de calcificação, e duas não especificava o tipo de calcificação. A presença de microcalcificação foi critério de malignidade em 88% (22/25) das alterações ($p < 0,001$), com quase a totalidade das microcalcificações malignas sendo identificadas no carcinoma ductal invasivo. Nenhum carcinoma lobular apresentou calcificação ($p = 0,001$) (Tabelas 14, 15 e 17).

Quanto à forma, as lesões foram categorizadas em irregular 161 (67,1%), oval 76 (31,7%) e redonda 2 (0,8%), e uma (0,4%) lesão não tinha informação sobre sua forma. Apenas quatro (4/76 = 5,2%) nódulos ovais foram diagnosticados como carcinoma, sendo todos os demais benignos. Dentre as alterações irregulares, 62,1% (100/161) eram malignas, tendo praticamente todos os nódulos malignos essa forma (100/104 = 96,1%). A forma irregular esteve estritamente relacionada a malignidade ($p < 0,001$). Nenhum carcinoma lobular, assim como ductal in situ, apresentou formato ovalado ($p < 0,001$) (Tabelas 14, 15 e 17).

Considerando as margens, estas foram divididas em dois conjuntos, circunscritas perfazendo 78 (32,5%), e não circunscritas, 160 (66,7%), com 99 (61,9%) desta última denotando malignidade. Somente quatro (4/78 = 5,1%) lesões circunscritas foram diagnosticadas como câncer. Margem não circunscrita também apresentou forte relação com malignidade ($p < 0,001$, OR= 8,6, IC= 4,5 a 16,5). Subdividiu-se ainda as não circunscritas em: 26

(10,8%) espiculadas, 37 (15,4%) anguladas, 44 (18,3%) microlobuladas, 48 (20%) indistintas, ressaltando que sete (2,9%) não tinha essa subclassificação. Todas as lesões espiculadas foram câncer, assim como, 68,75% (33/48) das indistintas ($p < 0,001$). Mais uma vez, nenhum carcinoma lobular, assim como ductal in situ, apresentou margens circunscritas, tendo 80% deste último margens indistintas ($p < 0,001$) (Tabelas 14, 15 e 17).

Na avaliação da característica posterior, o predomínio ocorreu para sem efeito, com 199 (82,9%), com pequena parcela com sombra, 39 (16,3%), e nenhum com reforço (0%) ou padrão misto (0%). Dois (0,8%) laudos não tinham informação. Das lesões com sombra posterior, 88,2 % (29/39) foram malignas ($p < 0,001$, OR=4,9, IC 2,3 a 10,6). Apenas um (20%) carcinoma ductal in situ, assim como um (11,1%) carcinoma não ductal e não lobular, apresentou sombra posterior, sendo essa característica observada com maior frequência no padrão lobular quando comparada aos outros padrões histológicos ($p = 0,001$) (Tabelas 14, 15 e 17).

De acordo com a classificação BI-RADS, foram encontradas 55 (22,9%) lesões BI-RADS 3, 153 (63,8%) B4 e 30 (12,5%) B5. Nenhuma alteração B2 foi biopsiada; e duas (0,8%) não tinham todos os descritores para ser classificada. Apenas um (1/55 = 1,8%) nódulo da categoria 3 foi maligno, com histológico de carcinoma ductal invasivo, assim como apenas um (1/30 = 3,3%) da categoria 5 foi benigno, com histológico de fibroadenoma ($p < 0,001$). Entre os B4, 47,7% (73/153) foram malignos. Esta categoria foi subclassificada em 4A, 53 (34,6%); 4B, 62 (40,5%); 4C, 33; (21,5%); e 5 (3,2%) nódulos não foram classificados devido a informações incompletas de seus aspectos ecográficos. O percentual de malignidade das categorias 4A, 4B e 4C foram, respectivamente, 24,5% (13/53), 51,6% (32/62) e 69,7% (23/33) ($p < 0,001$). Todos os carcinomas ductais in situ eram B4, e nenhuma neoplasia lobular invasiva foi B3 ou B4A ($p < 0,001$) (Tabelas 14, 15 e 17).

As alterações mamárias foram divididas em três grupos de acordo com as dimensões, baseado no TNM, independente do resultado histológico, em T1 < 2cm, T2 entre 2-5cm, T3 > 5cm, com respectivamente 145 lesões (60,4%), 76 (31,7%) e 15 (6,3%). Quatro nódulos (1,7%) não foram classificados por ausência de informações. Dentre os 102 nódulos malignos

com esse dado, a maioria, 52 (51%), classificava-se como T2, com 39 (38,2%) T1, e 11 (10,8%) T3, sendo identificado que quanto maior o nódulo, maior era seu risco de malignidade ($p < 0,001$; T2: OR= 5,9, IC=3,2 a 10,8; T3: OR= 7,5, IC= 2,2 a 24,9). O diâmetro médio do maior eixo das lesões foi de 2,21cm \pm 2,06, variando de 0,3cm a 19,0cm, e entre os malignos e os benignos foi respectivamente de 2,9 \pm 1,98 e 1,7 \pm 1,98 ($p < 0,001$). Dentre os carcinomas, aqueles com maior diâmetro (média de 3,42 \pm 1,45) foram carcinomas não ductal e não lobular, já os de menor (média de 2,4 \pm 1,73) foram os carcinomas ductal in situ ($p < 0,001$). Dois nódulos não foram dimensionados seu maior eixo, sendo relatados medir mais de 10cm. As lesões benignas, assim como o carcinoma lobular invasivo, apresentaram-se em sua maioria com dimensões inferiores a 2cm, já o carcinoma ductal invasivo e os outros carcinomas tenderam a medir entre 2 a 5cm ($p < 0,001$) (Tabelas 14, 15, 16, 17 e 18).

Houve ligeira predominância de envolvimento da mama esquerda (122 = 50,8%) em relação a direita (118 = 49,2%). As lesões malignas ocorreram 49 (49/104 = 47,1%) a direita, 55 (55/104 = 52,9%) a esquerda. Significância estatística não foi observada ($p = 0,578$, esquerda: OR= 1,2, IC= 0,7 a 1,9). As alterações situaram-se com maior frequência nos quadrantes laterais (115 = 47,9%) que em outras regiões como medial 64 (26,7%), transição de quadrantes 24 (10%), região retroareolar (RRA) 22 (9,2%) ($p = 0,190$). Já quanto a localização por quadrantes, a ordem de maior frequência foi: QSL com 56 (23,3%), QSM com 34 (14,2%), QIL com 33 (13,8%), UQL com 27 (11,3%), RRA com 22 (9,62), UQS com 17 (7,1%), UQM com 16 (6,7%), QIM com 13 (5,4%), UQI com 7 (2,9%). Duas (0,8%) lesões eram tão grandes que envolviam todos os quadrantes e treze (5,4%) alterações não tinham a localização específica. A maioria das lesões dos QSL, QIL, UQL, UQM e RRA e todas do UQI eram benignas, já a maior parte das dos QSM, QIM, UQS e todas que envolviam todos os quadrantes eram malignas ($p = 0,002$). Os cânceres ductal e lobular invasivo foram mais frequentes no QSL (26,9%/57,1%), enquanto os ductal in situ e os outros histológicos localizaram-se mais no QIL (60%) e QSM (37,5%) ($p = 0,002$) (Tabelas 14, 15 e 17).

Tabela 14 – Avaliação do aspecto ultrassonográfico

Variável	n (%)
TOTAL	240 (100,0)
Apresentação	
Nódulo	220 (91,7)
Textural	20 (8,3)
Ecogenicidade	
Hipoecóico	174 (72,5)
Heterogêneo	27 (11,3)
Complexo sol-cist	32 (13,3)
Hiperecóico	3 (1,3)
Isoecóico	3 (1,3)
Não informado	1 (0,4)
Eixo	
Paralelo	218 (90,8)
Não paralelo	21 (8,8)
Não informado	1 (0,4)
Calcificação	
Sim	30 (12,5)
Não	209 (87,1)
Não informado	1 (0,4)
TOTAL	30 (100,0)
Calcificação tipo C	
Micro	25 (83,3)
Macro	4 (13,3)
Não informado	1 (3,3)
TOTAL	240 (100,0)
Forma	
Irregular	161 (67,1)
Oval	76 (31,7)
Redondo	2 (0,8)
Não informado	1 (0,4)
Margens1	
Circunscrita	78 (32,5)
Não circunscrita	160 (66,7)
Não informado	2 (0,8)
Margens2	
Circunscrita	78 (32,5)
Angulada	37 (15,4)
Espiculadas	26 (10,8)
Indistintas	48 (20,0)
Microlobuladas	44 (18,3)
Não informado	7 (2,9)
Característica post	
Sem efeito	199 (82,9)
Sombra	39 (16,3)
Não informado	2 (0,8)
BIRADS	
B3	55 (22,9)
B4	153 (63,8)
B5	30 (12,5)
Não classificado	2 (0,8)
BIRADS sub	
3	55 (22,9)
4A	53 (22,1)
4B	62 (25,8)

4C	33 (13,8)
5	30 (12,5)
Não classificado	7 (2,9)
T	
T1	145 (60,4)
T2	76 (31,7)
T3	15 (6,3)
Não informado	4 (1,7)
Localização	
Direita	118 (49,2)
Esquerda	122 (50,8)
Lateralidade	
Lateral	115 (47,9)
Medial	64 (26,7)
Transição	24 (10,0)
RRA	22 (9,2)
Todos	2 (0,8)
Não informado	13 (5,4)
Quadrante	
QSL	56 (23,3)
QIL	33 (13,8)
QSM	34 (14,2)
QIM	13 (5,4)
UQL	27 (11,3)
UQM	16 (6,7)
UQS	17 (7,1)
RRA	22 (9,2)
UQI	7 (2,9)
Todos	2 (0,8)
Não informado	13 (5,4)

Tabela 15 – Avaliação do diagnóstico segundo o perfil ultrassonográfico

Variável	Diagnóstico			Valor de p	OR (IC à 95%)
	Maligno	Benigno	Grupo Total		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Apresentação				$p^{(2)} = 0,003^*$	
Nódulo	89 (85,6)	131 (96,3)	220 (91,7)		1,0
Textural	15 (14,4)	5 (3,7)	20 (8,3)		4,4 (1,5 a 12,6)
TOTAL	104 (100,0)	136 (100,0)	240 (100,0)		
Ecogenicidade				$p^{(1)} = 0,084$	
Hipoecóico	76 (73,1)	98 (72,6)	174 (72,8)		**
Complexo sol-cist	8 (7,7)	19 (14,1)	27 (11,3)		**
Heterogêneo	19 (18,3)	13 (9,6)	32 (13,4)		**
Hiperecóico	1 (1)	2 (1,5)	3 (1,3)		**
Isoecóico	-	3 (2,2)	3 (1,3)		**
TOTAL	104 (100,0)	135 (100,0)	239 (100,0)		
Eixo				$p^{(2)} < 0,001^*$	
Paralelo	87 (83,7)	131 (97,0)	218 (91,2)		1,0
Não paralelo	17 (16,3)	4 (3,0)	21 (8,8)		6,4 (2,1 a 19,7)
TOTAL	104 (100,0)	135 (100,0)	239 (100,0)		
Calcificação				$p^{(2)} < 0,001^*$	
Sim	23 (22,1)	7 (5,2)	30 (12,6)		5,2 (2,1 a 12,7)
Não	81 (77,9)	128 (94,8)	209 (87,4)		1,0
TOTAL	104 (100,0)	135 (100,0)	239 (100,0)		
Calcificação tipo C				$p^{(1)} = 0,001^*$	
Micro	22 (100,0)	3 (42,9)	25 (86,2)		**
Macro	-	4 (57,1)	4 (13,8)		
TOTAL	22 (100,0)	7 (100,0)	29 (100,0)		
Forma				$p^{(1)} < 0,001^*$	
Irregular	100 (96,2)	61 (45,2)	161 (67,4)		**

Oval	4 (3,8)	72 (53,3)	76 (31,8)	**
Redondo	-	2 (1,5)	2 (0,8)	**
TOTAL	104 (100,0)	135 (100,0)	239 (100,0)	
Margens1				$p^{(2)} < 0,001^*$
Circunscrita	4 (3,9)	74 (54,8)	78 (32,8)	1,0
Não circunscrita	99 (96,1)	61 (45,2)	160 (67,2)	8,6 (4,5 a 16,5)
TOTAL	103 (100,0)	135 (100,0)	238 (100,0)	
Margens2				$p^{(2)} < 0,001^*$
Circunscrita	4 (4,1)	74 (54,8)	78 (33,5)	**
Angulada	18 (18,4)	19 (14,1)	37 (15,9)	**
Espiculadas	26 (26,5)	-	26 (11,2)	**
Indistintas	33 (33,7)	15 (11,1)	48 (20,6)	**
Microlobuladas	17 (17,3)	27 (20,0)	44 (18,9)	**
TOTAL	98 (100,0)	135 (100,0)	233 (100,0)	
Característica post				$p^{(2)} < 0,001^*$
Sem efeito	74 (71,8)	125 (92,6)	199 (83,6)	1,0
Sombra	29 (28,2)	10 (7,4)	39 (16,4)	4,9 (2,3 a 10,6)
TOTAL	103 (100,0)	135 (100,0)	238 (100,0)	
BIRADS				$p^{(1)} < 0,001^*$
3B	1 (1,0)	54 (40,0)	55 (23,1)	**
4B	73 (70,9)	80 (59,3)	153 (64,3)	**
5B	29 (28,2)	1 (0,7)	30 (12,6)	**
TOTAL	103 (100,0)	135 (100,0)	238 (100,0)	
BIRADS sub				$p^{(1)} < 0,001^*$
3B	1 (1,0)	54 (40,0)	55 (23,6)	**
4A	13 (13,3)	40 (29,6)	53 (22,7)	**
4B	32 (32,7)	30 (22,2)	62 (26,6)	**
4C	23 (23,5)	10 (7,4)	33 (14,2)	**
5B	29 (29,6)	1 (0,7)	30 (12,9)	**
TOTAL	98 (100,0)	135 (100,0)	233 (100,0)	
T				$p^{(1)} < 0,001^*$
T1	39 (38,2)	106 (79,1)	145 (61,4)	1,0
T2	52 (51,0)	24 (17,9)	76 (32,2)	5,9 (3,2 a 10,8)
T3	11 (10,8)	4 (3,0)	15 (6,4)	7,5 (2,2 a 24,9)
TOTAL	102 (100,0)	134 (100,0)	236 (100,0)	
Localização				$p^{(1)} = 0,578$
Direita	49 (47,1)	69 (50,7)	118 (49,2)	1,0
Esquerda	55 (52,9)	67 (49,3)	122 (50,8)	1,2 (0,7 a 1,9)
TOTAL	104 (100,0)	136 (100,0)	240 (100,0)	
Lateralidade				$p^{(1)} = 0,190$
Lateral	46 (46,9)	69 (53,5)	115 (50,7)	**
Medial	33 (33,7)	31 (24,0)	64 (28,2)	**
Transição	10 (10,2)	14 (10,9)	24 (10,6)	**
RRA	7 (7,1)	15 (11,6)	22 (9,7)	**
Todos	2 (2,0)	-	2 (0,9)	**
TOTAL	98 (100,0)	129 (100,0)	227 (100,0)	
Quadrante				$p^{(1)} = 0,002^*$
QSL	26 (26,5)	30 (23,3)	56 (24,7)	**
QIL	13 (13,3)	20 (15,5)	33 (14,5)	**
QSM	22 (22,4)	12 (9,3)	34 (15,0)	**
QIM	8 (8,2)	5 (3,9)	13 (5,7)	**
UQL	7 (7,1)	20 (15,5)	27 (11,9)	**
UQM	3 (3,1)	13 (10,1)	16 (7,0)	**
UQS	10 (10,2)	7 (5,4)	17 (7,5)	**
RRA	7 (7,1)	15 (11,6)	22 (9,7)	**
UQI	-	7 (5,4)	7 (3,1)	**
Todos	2 (2,0)	-	2 (0,9)	**
TOTAL	98 (100,0)	129 (100,0)	227 (100,0)	

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências nulas

(1) Teste Exato de Fisher

(2) Teste Qui-quadrado de Pearson.

Tabela 16 – Estatística do maior eixo segundo o diagnóstico

Diagnóstico	n	Estatística			Valor de p
		Média ± DP	Mediana (P25; P75)	Mínimo; Máximo	
Maligno	102	2,90 ± 1,98	2,35 (1,50; 3,90)	0,60; 11,40	p ⁽¹⁾ < 0,001*
Benigno	134	1,70 ± 1,98	1,30 (0,90; 1,80)	0,30; 19,00	
Amostra Total	236	2,21 ± 2,06	1,70 (1,10; 2,70)	0,30; 19,00	

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Pelo teste Mann-Whitney.

Tabela 17 – Avaliação do perfil ultrassonográfico segundo o diagnóstico histológico

Variável	Diagnóstico histológico						Grupo Total n (%)	Valor de p
	Carcinomas				Outro tipo			
	Ductal invasivo n (%)	Lobular infiltrativo n (%)	Ductal in situ n (%)	Outro carcinoma n (%)	Fibroadenoma n (%)	Outro n (%)		
Apresentação								p ⁽¹⁾ = 0,001*
Nódulo	73 (88,0)	5 (71,4)	2 (40,0)	9 (100,0)	71 (97,3)	60 (95,2)	220 (91,7)	
Textural	10 (12,0)	2 (28,6)	3 (60,0)	-	2 (2,7)	3 (4,8)	20 (8,3)	
TOTAL	83 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	9 (100,0)	73 (100,0)	63 (100,0)	240 (100,0)	
Ecogenicidade								p ⁽²⁾ = 0,008*
Hipoecóico	65 (78,3)	6 (85,7)	2 (40,0)	3 (33,3)	57 (79,2)	41 (65,1)	174 (72,8)	
Complexo sol-cist	3 (3,6)	-	1 (20,0)	4 (44,4)	4 (5,6)	15 (23,8)	27 (11,3)	
Heterogêneo	14 (16,9)	1 (14,3)	2 (40,0)	2 (22,2)	8 (11,1)	5 (7,9)	32 (13,4)	
Hiperecóico	1 (1,2)	-	-	-	2 (2,8)	-	3 (1,3)	
Isoecóico	-	-	-	-	1 (1,4)	2 (3,2)	3 (1,3)	
TOTAL	83 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	9 (100,0)	72 (100,0)	63 (100,0)	239 (100,0)	
Eixo								p ⁽¹⁾ = 0,004*
Paralelo	71 (85,5)	5 (71,4)	4 (80,0)	7 (77,8)	70 (97,2)	61 (96,8)	218 (91,2)	
Não paralelo	12 (14,5)	2 (28,6)	1 (20,0)	2 (22,2)	2 (2,8)	2 (3,2)	21 (8,8)	
TOTAL	83 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	9 (100,0)	72 (100,0)	63 (100,0)	239 (100,0)	
Calcificação								p ⁽¹⁾ = 0,001*
Sim	21 (25,3)	-	1 (20,0)	1 (11,1)	5 (6,9)	2 (3,2)	30 (12,6)	
Não	62 (74,7)	7 (100,0)	4 (80,0)	8 (88,9)	67 (93,1)	61 (96,8)	209 (87,4)	
TOTAL	83 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	9 (100,0)	72 (100,0)	63 (100,0)	239 (100,0)	
Calcificação tipo								p ⁽¹⁾ = 0,001*
Micro	21 (100,0)	-	-	1 (100,0)	3 (60,0)	-	25 (86,2)	
Macro	-	-	-	-	2 (40,0)	2 (100,0)	4 (13,8)	
TOTAL	21 (100,0)	-	-	1 (100,0)	5 (100,0)	2 (100,0)	29 (100,0)	
Forma								p ⁽¹⁾ < 0,001*
Irregular	81 (97,6)	7 (100,0)	5 (100,0)	7 (77,8)	31 (43,1)	30 (47,6)	161 (67,4)	
Oval	2 (2,4)	-	-	2 (22,2)	40 (55,6)	32 (50,8)	76 (31,8)	
Redondo	-	-	-	-	1 (1,4)	1 (1,6)	2 (0,8)	
TOTAL	83 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	9 (100,0)	72 (100,0)	63 (100,0)	239 (100,0)	
Margens1								p ⁽¹⁾ < 0,001*
Circunscrita	2 (2,4)	-	-	2 (22,2)	41 (56,9)	33 (52,4)	78 (32,8)	
Não circunscrita	80 (97,6)	7 (100,0)	5 (100,0)	7 (77,8)	31 (43,1)	30 (47,6)	160 (67,2)	
TOTAL	82 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	9 (100,0)	72 (100,0)	63 (100,0)	238 (100,0)	
Margens2								p ⁽²⁾ < 0,001*
Circunscrita	2 (2,6)	-	-	2 (25,0)	41 (56,9)	33 (52,4)	78 (33,5)	
Angulada	14 (17,9)	1 (14,3)	-	3 (37,5)	7 (9,7)	12 (19,0)	37 (15,9)	
Espiculadas	23 (29,5)	3 (42,9)	-	-	-	-	26 (11,2)	
Indistintas	25 (32,1)	3 (42,9)	4 (80,0)	1 (12,5)	7 (9,7)	8 (12,7)	48 (20,6)	
Microlobuladas	14 (17,9)	-	1 (20,0)	2 (25,0)	17 (23,6)	10 (15,9)	44 (18,9)	
TOTAL	78 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	8 (100,0)	72 (100,0)	63 (100,0)	233 (100,0)	
Caracterist. post								p ⁽²⁾ = 0,001*
Sem efeito	58 (70,7)	4 (57,1)	4 (80,0)	8 (88,9)	68 (94,4)	57 (90,5)	199 (83,6)	
Sombra	24 (29,3)	3 (42,9)	1 (20,0)	1 (11,1)	4 (5,6)	6 (9,5)	39 (16,4)	
TOTAL	82 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	9 (100,0)	72 (100,0)	63 (100,0)	238 (100,0)	

BIRADS								$p^{(2)} < 0,001^*$
3B	1 (1,2)	-	-	-	32 (44,4)	22 (34,9)	55 (23,1)	
4B	56 (68,3)	4 (57,1)	5 (100,0)	8 (88,9)	39 (54,2)	41 (65,1)	153 (64,3)	
5B	25 (30,5)	3 (42,9)	-	1 (11,1)	1 (1,4)	-	30 (12,6)	
TOTAL	82 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	9 (100,0)	72 (100,0)	63 (100,0)	238 (100,0)	
BIRADS sub								$p^{(1)} < 0,001^*$
3B	1 (1,3)	-	-	-	32 (44,4)	22 (34,9)	55 (23,6)	
4A	9 (11,5)	-	1 (20,0)	3 (37,5)	24 (33,3)	16 (25,4)	53 (22,7)	
4B	22 (28,2)	3 (42,9)	3 (60,0)	4 (50,0)	9 (12,5)	21 (33,3)	62 (26,6)	
4C	21 (26,9)	1 (14,3)	1 (20,0)	-	6 (8,3)	4 (6,3)	33 (14,2)	
5B	25 (32,1)	3 (42,9)	-	1 (12,5)	1 (1,4)	-	30 (12,9)	
TOTAL	78 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	8 (100,0)	72 (100,0)	63 (100,0)	233 (100,0)	
T								$p^{(1)} < 0,001^*$
T1	31 (37,8)	4 (57,1)	2 (50,0)	2 (22,2)	57 (80,3)	49 (77,8)	145 (61,4)	
T2	41 (50,0)	3 (42,9)	2 (50,0)	6 (66,7)	12 (16,9)	12 (19,0)	76 (32,2)	
T3	10 (12,2)	-	-	1 (11,1)	2 (2,8)	2 (3,2)	15 (6,4)	
TOTAL	82 (100,0)	7 (100,0)	4 (100,0)	9 (100,0)	71 (100,0)	63 (100,0)	236 (100,0)	
Localização								$p^{(1)} = 0,157$
Direita	37 (44,6)	6 (85,7)	1 (20,0)	5 (55,6)	40 (54,8)	29 (46,0)	118 (49,2)	
Esquerda	46 (55,4)	1 (14,3)	4 (80,0)	4 (44,4)	33 (45,2)	34 (54,0)	122 (50,8)	
TOTAL	83 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	9 (100,0)	73 (100,0)	63 (100,0)	240 (100,0)	
Lateralidade								$p^{(1)} = 0,008^*$
Lateral	37 (47,4)	5 (71,4)	4 (80,0)	-	35 (50,0)	34 (57,6)	115 (50,7)	
Medial	26 (33,3)	2 (28,6)	-	5 (62,5)	19 (27,1)	12 (20,3)	64 (28,2)	
Transição	7 (9,0)	-	-	3 (37,5)	11 (15,7)	3 (5,1)	24 (10,6)	
RRA	6 (7,7)	-	1 (20,0)	-	5 (7,1)	10 (16,9)	22 (9,7)	
Todos	2 (2,6)	-	-	-	-	-	2 (0,9)	
TOTAL	78 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	8 (100,0)	70 (100,0)	59 (100,0)	227 (100,0)	
Quadrante								$p^{(1)} = 0,002^*$
QSL	21 (26,9)	4 (57,1)	1 (20,0)	-	14 (20,0)	16 (27,1)	56 (24,7)	
QIL	9 (11,5)	1 (14,3)	3 (60,0)	-	14 (20,0)	6 (10,2)	33 (14,5)	
QSM	17 (21,8)	2 (28,6)	-	3 (37,5)	9 (12,9)	3 (5,1)	34 (15,0)	
QIM	6 (7,7)	-	-	2 (25)	3 (4,3)	2 (3,4)	13 (5,7)	
UQL	7 (9,0)	-	-	-	8 (11,4)	12 (20,3)	27 (11,9)	
UQM	3 (3,8)	-	-	-	6 (8,6)	7 (11,9)	16 (7,0)	
UQS	7 (9,0)	-	-	3 (37,5)	5 (7,1)	2 (3,4)	17 (7,5)	
RRA	6 (7,7)	-	1 (20,0)	-	5 (7,1)	10 (16,9)	22 (9,7)	
UQI	-	-	-	-	6 (8,6)	1 (1,7)	7 (3,1)	
Todos	2 (2,6)	-	-	-	-	-	2 (0,9)	
TOTAL	78 (100,0)	7 (100,0)	5 (100,0)	8 (100,0)	70 (100,0)	59 (100,0)	227 (100,0)	

(*) Associação significativa ao nível de 5,0%

(1) Teste Exato de Fisher

(2) Teste Verossimilhança.

Tabela 18 – Estatística do maior eixo segundo o diagnóstico histológico

Diagnóstico histológico	n	Estatística		Valor de p
		Média ± DP	Mediana (P25; P75)	
Ductal invasivo	82	2,90 ± 2,09 ^(A)	2,35 (1,50; 3,70)	$p^{(1)} < 0,001^*$
Lobular infiltrativo	7	2,44 ± 1,20 ^(A)	1,90 (1,30; 3,90)	
Ductal in situ	4	2,40 ± 1,73 ^(AB)	2,05 (0,98; 4,18)	
Outro carcinoma	9	3,42 ± 1,45 ^(A)	4,20 (1,90; 4,65)	
Fibroadenoma	71	1,67 ± 1,57 ^(B)	1,40 (1,00; 1,80)	
Outro tipo	63	1,73 ± 2,36 ^(B)	1,20 (0,90; 1,70)	

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Teste Kruskal Wallis pelas comparações pareadas de Conover

Obs. Se as letras entre parênteses são todas distintas, comprova-se diferença significativa entre os resultados correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

Foi realizado ainda o cruzamento de dados do diagnóstico molecular dos nódulos malignos com o perfil ultrassonográfico das lesões mamárias (Tabela 19 e 20).

O único parâmetro de imagem com significância estatística foi a presença de calcificação. Das 91 alterações com dados, 19 apresentaram calcificação, sendo nove (9/19 = 47,3%) encontradas no padrão luminal, nove (9/19 = 47,3%), no HER2, e apenas um (5,2%), no TN. Considerado o percentual de lesões entre os padrões moleculares, a calcificação esteve proporcionalmente mais frequente nos tumores com superexpressão HER2 (9/20 = 45%) ($p = 0,012$) (Tabela 19).

Também se observou significância quando correlacionado o padrão molecular com a classificação ultrassonográfica BIRADS das lesões, sendo identificado que todas (100%) as lesões TN eram B4, e a única lesão B3 diagnosticou-se como HER2 ($p = 0,010$).

Tabela 19 – Avaliação do perfil ultrassonográfico segundo a variável molecular

Variável	Molecular			Grupo Total n (%)	Valor de p
	Luminal n (%)	HER2 n (%)	TN n (%)		
Apresentação					$p^{(1)} = 0,694$
Nódulo	47 (82,5)	18 (90,0)	13 (92,9)	78 (85,7)	
Textural	10 (17,5)	2 (10,0)	1 (7,1)	13 (14,3)	
TOTAL	57 (100,0)	20 (100,0)	14 (100,0)	91 (100,0)	
Ecogenicidade					$p^{(1)} = 0,625$
Hipoecóico	42 (73,7)	17 (85,0)	9 (64,3)	68 (74,7)	
Complexo sol-cist	3 (5,3)	1 (5,0)	1 (7,1)	5 (5,5)	
Heterogêneo	12 (21,1)	2 (10,0)	4 (28,6)	18 (19,8)	
TOTAL	57 (100,0)	20 (100,0)	14 (100,0)	91 (100,0)	
Eixo					$p^{(1)} = 0,275$
Paralelo	45 (78,9)	19 (95,0)	12 (85,7)	76 (83,5)	
Não paralelo	12 (21,1)	1 (5,0)	2 (14,3)	15 (16,5)	
TOTAL	57 (100,0)	20 (100,0)	14 (100,0)	91 (100,0)	
Calcificação					$p^{(1)} = 0,012^*$
Sim	9 (15,8)	9 (45,0)	1 (7,1)	19 (20,9)	
Não	48 (84,2)	11 (55,0)	13 (92,9)	72 (79,1)	
TOTAL	57 (100,0)	20 (100,0)	14 (100,0)	91 (100,0)	
Calcificação tipo C					**
Micro	9 (100,0)	9 (100,0)	1 (100,0)	19 (100,0)	
Macro	-	-	-	-	
TOTAL	9 (100,0)	9 (100,0)	1 (100,0)	19 (100,0)	
Forma					$p^{(1)} = 0,313$
Irregular	55 (96,5)	18 (90,0)	14 (100,0)	87 (95,6)	
Oval	2 (3,5)	2 (10,0)	-	4 (4,4)	
TOTAL	57 (100,0)	20 (100,0)	14 (100,0)	91 (100,0)	
Margens1					$p^{(1)} = 0,319$
Circunscrita	2 (3,6)	2 (10,0)	-	4 (4,4)	
Não circunscrita	54 (96,4)	18 (90,0)	14 (100,0)	86 (95,6)	
TOTAL	56 (100,0)	20 (100,0)	14 (100,0)	90 (100,0)	
Margens2					$p^{(1)} = 0,092$

Circunscrita	2 (3,6)	2 (10,0)	-	4 (4,7)	
Angulada	11 (20,0)	2 (10,0)	4 (36,4)	17 (19,8)	
Espiculadas	17 (30,9)	6 (30,0)	-	23 (26,7)	
Indistintas	20 (36,4)	5 (25,0)	4 (36,4)	29 (33,7)	
Microlobuladas	5 (9,1)	5 (25,0)	3 (27,3)	13 (15,1)	
TOTAL	55 (100,0)	20 (100,0)	11 (100,0)	86 (100,0)	
Característica post					$p^{(2)} = 0,318$
Sem efeito	37 (66,1)	15 (75,0)	12 (85,7)	64 (71,1)	
Sombra	19 (33,9)	5 (25,0)	2 (14,3)	26 (28,9)	
TOTAL	56 (100,0)	20 (100,0)	14 (100,0)	90 (100,0)	
BIRADS					$p^{(1)} = 0,010^*$
3B	-	1 (5,0)	-	1 (1,1)	
4B	36 (64,3)	13 (65,0)	14 (100,0)	63 (70,0)	
5B	20 (35,7)	6 (30,0)	-	26 (28,9)	
TOTAL	56 (100,0)	20 (100,0)	14 (100,0)	90 (100,0)	
BIRADS sub					$p^{(1)} = 0,075$
4A	6 (10,9)	3 (15,0)	2 (18,2)	11 (12,8)	
4B	16 (29,1)	4 (20,0)	7 (63,6)	27 (31,4)	
3B	-	1 (5,0)	-	1 (1,2)	
4C	13 (23,6)	6 (30,0)	2 (18,2)	21 (24,4)	
5B	20 (36,4)	6 (30,0)	-	26 (30,2)	
TOTAL	55 (100,0)	20 (100,0)	11 (100,0)	86 (100,0)	
T					$p^{(1)} = 0,142$
T1	25 (43,9)	6 (30,0)	5 (38,5)	36 (40,0)	
T2	28 (49,1)	12 (60,0)	4 (30,8)	44 (48,9)	
T3	4 (7,0)	2 (10,0)	4 (30,8)	10 (11,1)	
TOTAL	57 (100,0)	20 (100,0)	13 (100,0)	90 (100,0)	
Localização					$p^{(2)} = 0,154$
Direita	28 (49,1)	10 (50,0)	3 (21,4)	41 (45,1)	
Esquerda	29 (50,9)	10 (50,0)	11 (78,6)	50 (54,9)	
TOTAL	57 (100,0)	20 (100,0)	14 (100,0)	91 (100,0)	
Lateralidade					$p^{(1)} = 0,715$
Lateral	29 (51,8)	6 (31,6)	5 (50,0)	40 (47,1)	
Medial	17 (30,4)	9 (47,4)	4 (40,0)	30 (35,3)	
Transição	5 (8,9)	1 (5,3)	1 (10,0)	7 (8,2)	
RRA	4 (7,1)	2 (10,5)	-	6 (7,1)	
Todos	1 (1,8)	1 (5,3)	-	2 (2,4)	
TOTAL	56 (100,0)	19 (100,0)	10 (100,0)	85 (100,0)	
Quadrante					$p^{(1)} = 0,406$
QSL	16 (28,6)	3 (15,8)	4 (40,0)	23 (27,1)	
QIL	10 (17,9)	1 (5,3)	-	11 (12,9)	
QSM	11 (19,6)	8 (42,1)	2 (20,0)	21 (24,7)	
QIM	5 (8,9)	-	1 (10,0)	6 (7,1)	
UQL	3 (5,4)	2 (10,5)	1 (10,0)	6 (7,1)	
UQM	1 (1,8)	1 (5,3)	1 (10,0)	3 (3,5)	
UQS	5 (8,9)	1 (5,3)	1 (10,0)	7 (8,2)	
RRA	4 (7,1)	2 (10,5)	-	6 (7,1)	
Todos	1 (1,8)	1 (5,3)	-	2 (2,4)	
TOTAL	56 (100,0)	19 (100,0)	10 (100,0)	85 (100,0)	

(*) Associação significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ausência de categoria complementar

(1) Teste Exato de Fisher

(2) Teste Qui-quadrado de Pearson.

Tabela 20 – Estatística do maior eixo segundo a variável molecular

Molecular	n	Estatística		Valor de p
		Média ± DP	Mediana (P25; P75)	
Luminal	57	2,58 ± 1,73	2,30 (1,30; 3,45)	$p^{(1)} = 0,319$
HER2	20	3,01 ± 1,98	2,55 (1,73; 3,90)	
TN	13	3,68 ± 2,94	3,10 (1,45; 5,35)	

(1) Teste Kruskal Wallis.

5.4 Resultados do PCR

Das 193 amostras coletadas, foram resgatados os blocos de parafina de 59, porém, apenas 26 eram elegíveis para pesquisa do DNA do vírus do HPV. Foram excluídos aqueles (33) que apresentaram quantificação de eluição < 20.0 nanogramas de DNA.

Dos 26 casos incluídos para a realização de PCR para HPV, oito eram de nódulos benignos, e 18, de nódulos malignos. Todas as amostras analisadas apresentaram-se negativas para a detecção do DNA viral (Tabela 21, Figuras 9 e 10).

Como em todos os casos do estudo não foi encontrado presença do vírus HPV, não foi possível realizar correlações com as demais variáveis da pesquisa.

Tabela 21 – Detecção do HPV

Variável	n (%)
TOTAL	73 (100,0)
PCR-HPV	
Amostra insatisfatória	30 (41,1)
Negativo	26 (35,6)
Não estudado	17 (23,3)

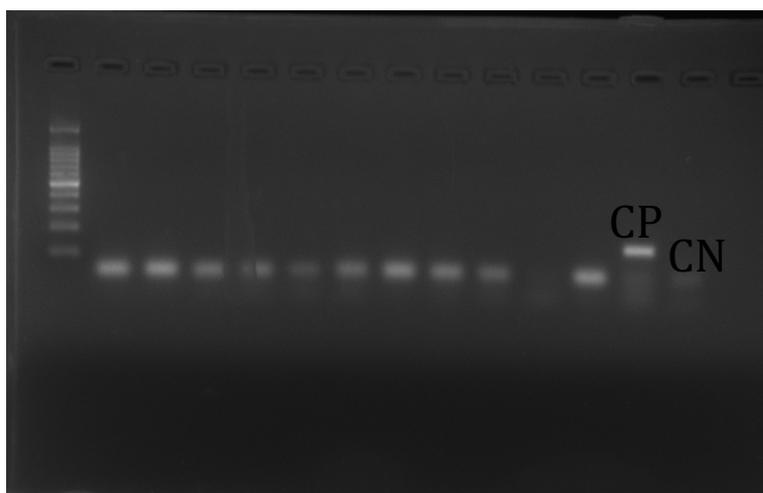


Figura 9: PCR - Eletroforese em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídio a 10%, dos controles (amostras benignas). CP: controle positivo, CN: negativo.

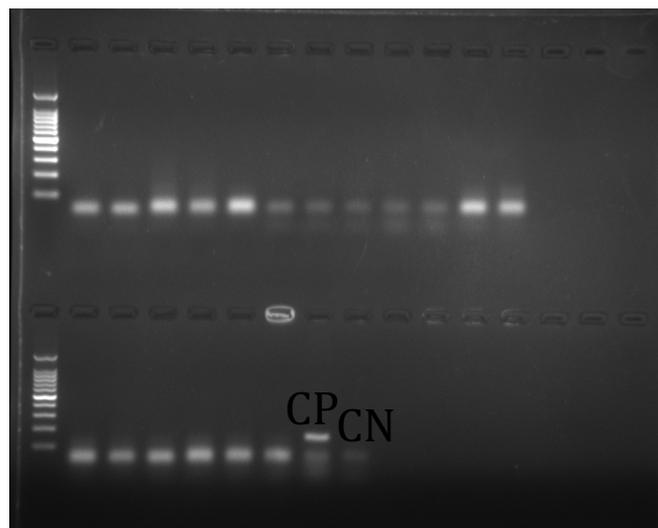


Figura 10: PCR - Eletrofore em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídio a 10%, dos casos (amostras malignas). CP: controle positivo, CN: negativo.

6 DISCUSSÃO

6.1 Perfil Histopatológico

Quanto maior a quantidade de lesões biopsiadas, maior foi o risco de associação com malignidade. Tal achado por ser explicado devido a incidência de câncer de mama multifocal ou multicêntrico ser considerável, variando na literatura de 6 a 60% dos casos (MASANNAT et al., 2020). Outra justificativa se deve a quantidade de linfonodos biopsiados, associados a uma lesão mamária primária, encontrados na pesquisa, por apresentarem aspectos ultrassonográficos suspeitos relacionados a metástase.

Neste estudo, assim como na literatura (TSUDA et al., 2020), o FA foi o tumor benigno mais encontrado. Já o CDI foi o tumor maligno com maior predomínio (79,8%), com percentual de incidência concordante com outros estudos, que relatam valores entre 70-80% de todos os cânceres invasivos (PROVENZANO; ULANER; CHIN, 2018; TSANG; TSE, 2020).

O baixo número de casos de carcinoma ductal in situ na presente pesquisa se deve a característica típica de imagem deste tumor ser microcalcificação isolada, achado de difícil caracterização a ultrassonografia (HOOLEY; SCOUTT; PHILPOTTS, 2013).

O carcinoma lobular invasivo, segundo mais encontrado neste trabalho, corresponde ao segundo maior em frequência também na literatura, com média em torno de 10% (TSANG; TSE, 2020).

O carcinoma papilífero invasivo e o metaplásico são padrões histológico raros na mama, assim como o carcinoma mucinoso e o misto ductulolobular, que também são infrequentes, (AKRAM et al., 2017; CIMINO-MATHEWS et al., 2016; CSERNI, 2020), o que justifica o encontro de apenas nove casos (8,6%) de todos esses padrões no estudo atual. O ductulolobular e o metaplásico são responsáveis cada um por menos que 5% de todos os carcinomas mamários (CSERNI, 2020).

Encontrou-se, assim como na literatura, um predomínio do padrão luminal molecular (PROVENZANO; ULANER; CHIN, 2018). Setenta e cinco por cento de todas as neoplasias mamárias expressam ER e/ou PR (TSANG; TSE, 2020). Apesar de o luminal A ser mais prevalente que o

luminal B, correspondendo a 40-50% dos carcinomas invasivos, contra 20% deste último (JOHNSON; CONANT; SOO, 2021; TSANG; TSE, 2020), neste estudo houve uma inversão desta incidência. (LEI et al., 2021) também observou um predomínio do padrão Luminal B, como 69,2% das pacientes, porém seu estudo foi realizado em Zhuhai-Macao, na China, lugar descrito na literatura como típico deste resultado molecular. Essa maior expressão do tumor Luminal B reflete em outros achados encontrados nesta pesquisa, como no alto índice de metástase linfonodais, visto que esses tumores são mais agressivos e apresentam envolvimento axilar linfonodal mais frequente, comumente já identificados ao diagnóstico (JOHNSON; CONANT; SOO, 2021).

Os tumores com HER2 superexpresso corresponde a 15% dos cânceres de mama (TSANG; TSE, 2020), resultado próximo ao observado. As neoplasias triplo negativas, por sua vez, são um pouco menos comuns, sendo encontradas mais em mulheres na pré menopausa, com uma ocorrência em torno de 10-15% (AKRAM et al., 2017; TSANG; TSE, 2020), semelhante ao observado neste trabalho também.

6.2 Perfil Epidemiológico

Na análise dos dados, observou-se que a quase totalidade dos participantes são do gênero feminino, assim como, portanto, de todos que possuem nódulos malignos, concordante com a maciça frequência maior de neoplasia mamária em mulheres (WINTERS et al., 2017). Apenas 1% dos cânceres de mama acontecem em homens (ROJAS; STUCKEY, 2016). Tais resultados podem ser explicados por fatores hormonais, devido a ação do estrogênio no papel do desenvolvimento deste tumor (ROJAS; STUCKEY, 2016).

A malignidade foi proporcionalmente mais encontrada no grupo com faixa etária ≥ 60 anos, concordante com a literatura, visto que, além no gênero, a idade é um dos fatores de riscos mais importantes para o câncer de mama (SUN et al., 2017), assim como observado na maioria das malignidades (ROJAS; STUCKEY, 2016). A incidência aumenta proporcionalmente com o aumento da idade, dobrando o risco a cada 10

anos até a menopausa (EL-SHEIKH et al., 2021), tendo uma forte inclinação a partir dos 40 anos e um pico aos 60 anos (WINTERS et al., 2017).

A etnia parda foi a mais prevalente no estudo, tanto na população geral, como nas pacientes com câncer, com um risco de duas vezes maior de câncer nas não brancas do que nas brancas. Nos EUA, entretanto, a incidência do câncer de mama é menor entre as negras (WINTERS et al., 2017), com as mulheres americanas brancas apresentando maior RR (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020). A não concordância com a literatura, pode estar relacionado a grande miscigenação étnica brasileira, assim como indiretamente relacionado a disparidade socioeconômica e a prevalência de tumores de pior prognóstico no estudo, visto que as mulheres negras em geral são mais propensas a carcinomas mais agressivos (WINTERS et al., 2017).

O nível de escolaridade mostrou ser inversamente relacionado a uma pior evolução do câncer de mama (WINTERS et al., 2017). Apesar não ter sido avaliado a sobrevida das participantes, pesquisou-se a relação da incidência com o grau de instrução, visando também analisar indiretamente o perfil socioeconômico, sendo observado maior percentual de malignidade naqueles com menor escolaridade. Considerando a desigualdade na incidência de câncer de mama em populações com diferentes níveis de renda, espera-se maior detecção naqueles com melhor nível, devendo-se ao maior acesso aos exames diagnósticos, e pior evolução dos de baixa renda, devido à menor assistência a saúde (WINTERS et al., 2017). A baixa escolaridade da maioria dos entrevistados refletiu, também, a situação socioeconômica da população carente atendida no hospital da pesquisa, e está associada a apresentação com tumores maiores, metastáticos e de alto grau (WINTERS et al., 2017).

Existe uma disparidade de incidência e de sobrevida do câncer de mama por região, em todo o mundo (WINTERS et al., 2017). Países desenvolvidos apresentam taxas mais elevadas, do que países em desenvolvimento, devido a menor realização de exames de rastreio e de relatórios completos (ROJAS; STUCKEY, 2016). No Brasil, a incidência é maior na região Sudeste com risco estimado 81,06 a cada 100mil habitantes, já no Nordeste esse risco é de 44,29 (MS - INCA, 2019). Na presente análise,

tentou-se averiguar se havia diferença de distribuição entre a população de Recife e região metropolitana e do interior do estado, não se observando correlação. Poderia se esperar um maior número de casos entre os moradores do interior, devido a pior acessibilidade a exames de imagem, entretanto, os moradores de capital tendem a ter um ritmo de vida acelerado com menor tempo para cuidar adequadamente da saúde, além de apresentarem longa espera para realizar exames diagnóstico nos serviços públicos de saúde (KOLAK et al., 2017). Em regiões mais desenvolvidas, fatores como idade tardia para primeiro filho e TRH são fatores de risco para o desenvolvimento deste câncer; já em regiões em desenvolvimento, a falta de informação e de assistência médica são alguns fatores relacionados (KASHYAP et al., 2022).

Populações com menores taxas de obesidade, apresentam também menores taxas de câncer de mama (WINTERS et al., 2017). Apesar de não encontrado neste estudo correlação estatística, o IMC elevado está associado a um aumento do RR para câncer de mama, principalmente em mulheres na pós menopausa e no subtipo RE positivo (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020), secundário ao aumento dos níveis de estrogênio livre circulante liberado pelos tecidos adipócitos; entretanto, parece ter um efeito protetivo na pré menopausa, devido a ausência de ovulação comum nesses casos (WINTERS et al., 2017). Tem se observado uma incidência crescente do câncer RE positivo secundário a “epidemia da obesidade” (SUNG et al., 2021), como observado no presente estudo o predomínio pelo perfil luminal. Outros mecanismos relacionados a obesidade com aumento do risco de câncer de mama incluem hiperinsulinemia e resistência a insulina, aumento da produção de fator de crescimento “*insulin-like*”, mudança do metabolismo dos hormônios sexuais, inflamação crônica, produção pelo tecido adiposo de citocinas e fator de crescimento endotelial vascular, estresse oxidativo e modificação da resposta imune (KOLAK et al., 2017).

Existe um aumento de 15% do risco de câncer de mama em pacientes hipertensos (RR=1.15), sendo essa associação um pouco mais forte na pós menopausa (RR=1.20) (HAN et al., 2017), achado também identificado com significância estatística ($p=0,027$). Em um estudo com 111 mulheres de Bangladeshi (Islam 2022), 31% das neoplásicas tinham HAS, contra apenas

5% das sadias, percentual próximo ao observado nesta pesquisa. Os mecanismos propostos para essa relação são: o efeito fisiopatológico mediado pelo tecido adiposo que causa inflamação crônica, e o bloqueio e modificação da apoptose, que regula o ciclo celular (HAN et al., 2017). Existe ainda um aumento do risco relacionado ao uso de medicações anti-hipertensivas, como beta-bloqueadores, devido a superexpressão de receptores beta-adrenérgicos em vários tipos de câncer, como o do tecido mamário (ZHENG et al., 2021), porém uma limitação deste estudo foi não avaliar o tipo de anti-hipertensivo utilizado pelos pacientes.

Diabetes tipo II é fator de risco independente para diversos tipos de câncer, dentre eles o câncer de mama (KANG; LEROITH; GALLAGHER, 2018; WINTERS et al., 2017), e nesta neoplasia, relaciona-se a diversos tipos histológicos (SCHAIRER et al., 2017). A maioria dos diabéticos neste estudo apresentava câncer de mama. Os fatores relacionados ao aumento do risco se devem a hiperinsulinemia, elevação do fator de crescimento '*insulin-like*', hiperglicemia, dislipidemia, adipocitocinas, citocinas inflamatórias e microbioma intestinal (KANG; LEROITH; GALLAGHER, 2018).

O fumo antes da menopausa aumenta o risco de câncer de mama, sendo maior se o início ocorrer antes da primeira gravidez e se associado a alta carga tabágica (>40maços/ano) (WINTERS et al., 2017). Apesar de não avaliado o tempo e a quantidade do consumo, observou-se que a maioria dos tabagistas receberam diagnóstico de malignidade. O provável resultado não estatístico pode estar relacionado a pequena quantidade de amostra que possuía esse hábito, visto que a revisão de Rojas (ROJAS; STUCKEY, 2016), que avaliou quase 50 publicações, identificou que o fumo aumenta do risco relativo em 10% de desenvolver esta neoplasia.

O álcool é considerado um carcinógeno classe I, e o seu consumo é a principal causa modificável de risco para câncer de mama, pois quanto maior a sua ingestão, maior o risco (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020). Populações que consomem menos álcool apresentam menor risco de desenvolvimento do câncer de mama (WINTERS et al., 2017). Apesar da não correlação encontrada, todas as etilistas não sociais desta pesquisa possuíam câncer de mama, corroborando essa associação com o forte consumo. Existem três mecanismos que explicam essa influência: o impacto no nível de estrógenos,

os receptores de estrogênicos e os produtos de metabolização do álcool (KOLAK et al., 2017).

Ter um parente de primeiro grau com câncer de mama está associado a um risco triplicado para o desenvolvimento do mesmo (ROJAS; STUCKEY, 2016). Existe associação definida de mutações genéticas, como dos genes BRCA1 e BRCA2, e câncer de mama hereditário (WINTERS et al., 2017). O resultado encontrado de a maioria das pacientes com malignidade não possuir história familiar de neoplasia de mama, pode ser justificado pelo fato de que apenas 3% dos cânceres de mama serem causados por mutações nesses genes (WINTERS et al., 2017). Mulheres com parentes com câncer de mama subtipo TN, na pré-menopausa, bilateral, associado a câncer de ovário, do gênero masculino ou múltiplos parentes, em geral têm uma mutação genética no BRCA1 e/ou BRCA2 (WINTERS et al., 2017). Outras mutações relacionadas a esta malignidade são nos genes supressor tumoral p53 e PTEN (ROJAS; STUCKEY, 2016). A análise mutação genética não foi incluída neste estudo.

O risco de recorrência em paciente com câncer de mama é de cerca de 19,3% (MANNELL, 2017), e o risco de um segundo câncer primário é de cerca de 20% quando comparado a população em geral (LI et al., 2020). Um a cada três pacientes sobreviventes, com idade superior a 60 anos, recebem um diagnóstico de um outro tipo de neoplasia, sendo o sítio mais comum a mama contralateral em 30,8% (LI et al., 2020). Apesar de não encontrado correlação estatística, achado que pode ser justificado pelo 'n' reduzido, é importante um acompanhamento regular destas pacientes após e durante o tratamento, principalmente nas pacientes com maior idade no diagnóstico do primeiro tumor, de raça negra, com histologia lobular em relação a ductal, submetidas a radioterapia e que não realizaram cirurgia, as quais apresentam maior risco (LI et al., 2020), assim como aquelas do perfil molecular TN (JOHNSON; CONANT; SOO, 2021).

O autoexame da mama é um importante elemento na ajuda da detecção do câncer de mama (KOLAK et al., 2017), sendo o método mais encontrado neste estudo como primeiro identificador da lesão mamária. Entretanto, esse método isolado não é suficiente, e apresenta baixa sensibilidade, devendo sempre ser complementado por exames de imagens

de rastreio em populações de risco, que correspondem a melhor forma de prevenção secundária, pois visam reduzir a mortalidade, devido a detecção precoce de uma neoplasia (KOLAK et al., 2017). A mamografia é o método ouro para a detecção do câncer de mama, apresentando sensibilidade próxima de 85%, porém, essa é reduzida em mamas densas (MALHERBE et al., 2019), com a ultrassonografia apresentando maior sensibilidade que a mamografia em pacientes mais jovens, principalmente abaixo dos 45 anos (GUO; LU; FEI, 2019), sendo estes os métodos de imagem responsáveis pela segunda maior descoberta nesta pesquisa.

O sintoma mais comum encontrado em pacientes com diagnóstico de câncer de mama é de nódulo palpável, correspondendo a 83% das queixas (KOO et al., 2017), assim como identificado nesta pesquisa. Park et al. (PARK et al., 2017) também observou que as lesões não nodulares que se apresentavam como palpáveis, apresentavam maior risco de malignidade do que as não palpáveis. A dor na mama foi o terceiro sintoma de maior queixa, com apenas 6,4% dos casos (KOO et al., 2017), não sendo também significativa entre as entrevistadas. A dor quando focal, pode estar relacionado a lesões benignas ou malignas, porém quando a dor é difusa, bilateral e/ou cíclica, tende a ser uma alteração fisiológica, com mínimo risco para malignidade (HOOLEY; SCOUTT; PHILPOTTS, 2013).

A descarga mamilar pode ser fisiológica e patológica, estando presente como característica do câncer de mama em 5-12% das mulheres (GUPTA; MENDELSON; KARST, 2021), próximo ao encontrado nesta pesquisa de 16,6%. A descarga, mesmo quando patológica, pode resultar de causas benignas, como papilomas, assim como de malignas como CDIS (GUPTA; MENDELSON; KARST, 2021), o que justifica a não correlação encontrada, principalmente porque a característica da descarga não foi alvo deste estudo.

Menarca precoce, assim como também as que ocorre antes dos 11 anos, eleva o risco para câncer de mama, devido a exposição maior a síntese hormonal ovariana (WINTERS et al., 2017). A média da menarca, entretanto, foi muito próxima entre as pacientes com e sem malignidade, sendo em torno de 13 anos. Não foi observado diferença estatística, apesar de o RR para

neoplasia mamária aumentar 5% a cada ano em que a menarca se inicia mais cedo (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020).

Apesar de a idade média do início da menopausa obtida ser apenas discretamente maior nas pacientes com nódulos malignos do que nas com benignos, foi observado um fator de risco de cerca de 2,0 vezes maior de neoplasias nas menopausadas; e esse achado pode se dever as pacientes menopausadas apresentarem maior idade, que é o principal fator de risco observado na pesquisa e na literatura associado ao câncer de mama. Neste estudo a única mulher com menopausa tardia teve nódulo maligno, concordante com a literatura, em que a idade tardia da menopausa está associada a um acréscimo no RR, com aumento de 2,9% para cada ano de adiamento, devido a maior exposição hormonal na vida destas pacientes (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020).

A idade de início da atividade sexual e o número de parceiros foram pesquisados devido a sua relação com infecção por HPV, visto que um dos objetivos deste estudo foi estudar a correlação desta infecção como fator de risco para desenvolvimento do câncer de mama. A virgindade esteve relacionada a benignidade neste estudo, fatores que também estão relacionados a menor risco de infecção por HPV (CHELIMO et al., 2013).

Os resultados quanto a paridade encontrados contradizem o efeito protetivo da gestação para a neoplasia mamária (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020), podendo estar relacionado a um falha do estudo em não investigar a idade da primeira gestação destas mulheres, visto que o efeito protetivo é maior quanto mais jovem essa primeira gestação, tendo inclusive o risco mais elevado em relação as nulíparas, quando essa idade é maior que 35 anos (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020). Outro fator a se considerar é que o efeito protetivo a longo prazo é precedido de um efeito reverso de maior risco de curto prazo nos primeiros 5 anos após o parto, devido a estimulação hormonal e estímulos pró-inflamatórios secundários a cicatrização de feridas (ROJAS; STUCKEY, 2016).

Um maior número de filhos está associado à diminuição do risco de câncer de mama, com cada gestação reduzindo em 12% o risco pós menopausa (WINTERS et al., 2017), entretanto, esse não foi o achado desta pesquisa, em que as pacientes com malignidade apresentaram maior média

de filhos, assim como maior “OR” naquelas com 4 ou mais filhos. Uma justificativa para esse achado pode estar relacionada a, no período gestacional, as pacientes, principalmente as de baixa renda, conseguirem ter melhor acesso a assistência a saúde, o que permite um aumento relativo da incidência de câncer de mama relacionado a gravidez (ROJAS; STUCKEY, 2016).

Em alguns países desenvolvidos foi observado um declínio na taxa de incidência do câncer de mama, em parte atribuída a redução de TRH em mulheres pós menopausadas (MS - INCA, 2019; SUNG et al., 2021), pois essa exposição é considerada fator de risco para cânceres receptor estrogênio positivo (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020). Não se evidenciou correlação significativa com malignidade neste estudo, e tais achados podem se dever a uma pequena parcela de entrevistadas que referiu o uso de estrogênio exógeno; como também, a uma falha do estudo de não ter avaliado no questionário aquelas que fizeram uso por um tempo e não estavam fazendo no momento da coleta, visto que o risco é cessado apenas após 10 anos de sua suspensão para os ACO (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020) e 5 anos para a TRH (WINTERS et al., 2017); além ainda, da não avaliação do tempo de uso destas medicações, pois quanto maior o tempo, maior o RR de desenvolver a doença (BRITT; CUZICK; PHILLIPS, 2020; WINTERS et al., 2017) e da formulação destas preparações, pois o RR é mais elevado quanto mais alta forem as doses de estrogênio nos ACO (WINTERS et al., 2017).

Cerca de 90 a 95% do câncer de mama está relacionado a fatores ambientais e estilo de vida (KOLAK et al., 2017). A importância de se conhecer quais características estão relacionadas ao aumento do risco deste câncer se deve ao fato de algumas delas serem consideradas modificáveis, e com isso, a mudança no estilo de vida e no comportamento podem levar a uma redução da chance do desenvolvimento desta neoplasia (WINTERS et al., 2017). Outra relevância dessa informação é permitir conhecer quais pacientes podem se beneficiar mais de um rastreamento precoce com exames de imagem e de um acompanhamento clínico em menor intervalo, por apresentarem maior risco (ROJAS; STUCKEY, 2016), que neste estudo foram os pacientes com idade > 60 anos, não-brancos, baixa escolaridade,

hipertensos, diabéticos e menopausa tardia.

Apesar de a literatura (INCA, 2014; NACHIAPPAN et al., 2014; ROJAS; STUCKEY, 2016; ROSÁRIO et al., 2013; WINTERS et al., 2017), identificar associações do câncer de mama com alguns fatores de risco, este presente trabalho não confirmou algumas destas relações, mesmo apresentando percentual de incidência de malignidade concordante (GRANT et al., 2015). Podem ser justificados esses resultados devido a maioria dos fatores de risco de neoplasia mamária estabelecidos refletirem fatores relacionados ao subtipo luminal A (BARNARD; BOEKE; TAMIMI, 2015), e neste trabalho houve predomínio do padrão luminal B; outro fato pode se dever ao número relativamente pequeno da amostra utilizada. Possivelmente uma avaliação incluindo um maior número de casos possa demonstrar uma provável associação destas variáveis com o aumento do risco neoplásico.

6.3 Perfil Ultrassonográfico

A incidência das lesões não massa é pequena nos exames de rastreamento e de diagnóstico ultrassonográficos, com taxa próxima a 5,3% (PARK et al., 2017). Neste estudo, as lesões não nodulares também apresentaram baixa incidência, porém apresentaram grau de malignidade expressiva. As características das lesões não nodulares que elevam o risco de malignidade são sua distribuição linear ou segmentar, associação a calcificação e distorção arquitetural, assim como quando palpáveis (PARK et al., 2017). Park et al 2017 identificou que mais que 50% das lesões não massa malignas eram CDIS, concordante o achado encontrado de o único padrão histológico com predomínio não nodular ter sido o CDIS, visto que o CDIS assintomático ou de baixo grau tem o predomínio de apresentação desta forma em relação a forma nodular (PARK et al., 2017).

O fato de nenhuma lesão anecoica e, apenas, três hiperecoicas terem sido biopsiadas, é justificável por nódulos completamente anecóicos (cistos) serem classificados como BIRADS 2, ou seja, achados tipicamente benignos, assim como as lesões hiperecoicas circunscritas. A ecogenicidade da maioria

dos nódulos mamários, sejam benignos ou malignos, é a hipoecoica, por isso a ecogenicidade como característica isolada apresenta pouca especificidade (D'ORSI et al., 2013), corroborando, portanto, com o resultado de p não significativo. A apresentação ultrassonográfica mais comum do carcinoma mucinoso é complexo sólido-cístico, e esta apresentação pode ocorrer também em até 57% dos casos dos carcinomas papilares intracísticos (MEHTA et al., 2020), enquanto, a hipoecogenicidade é a mais frequente apresentação do CDI (MEHTA et al., 2020) e carcinoma lobular (MALHERBE et al., 2019) achados também encontrados nesta pesquisa.

A orientação vertical é a segundo parâmetro de imagem com maior VPP para malignidade (OLIVEIRA et al., 2012) concordante com a forte correlação encontrada.

Microcalcificações são altamente suspeitas de malignidade (HOOLEY; SCOUTT; PHILPOTTS, 2013), como observado neste estudo, porém, não são exclusivas, podendo ser encontradas em lesões benignas como fibroadenomas complexos (LEE, 2017), achado presente em um fibroadenoma da pesquisa. No carcinoma lobular é bastante rara, ocorrendo em apenas 1 a 2% dos casos, o que justifica a ausência observada na pesquisa, já que a microcalcificação está intimamente relacionada a invasão ductal (MALHERBE et al., 2019).

A maioria das lesões malignas manifestam-se com o formato irregular (VIJAYARAGHAVAN et al., 2021). O CDIS tem como principal apresentação ultrassonográfica a forma irregular (GRIMM et al., 2022), assim como esse formato foi também o mais observado por (MALHERBE et al., 2019) que encontrou em 86% dos 100 casos de carcinoma lobular, consoante com resultado encontrado de ausência de lesões ovaladas entre os CDIS e carcinomas lobulares neste estudo.

A margem indistinta, tal como indentificado nesta pesquisa, ocorreu na grande maioria dos carcinomas lobulares estudados por (MALHERBE et al., 2019). Margens circunscritas sugerem benignidade, contudo, não é uma característica específica, já margens não circunscritas sugerem natureza não benigna, porém não é exclusividade de lesões malignas (LEE, 2017).

O achado de não ter sido encontrado nenhuma lesão com reforço posterior no estudo está relacionado a essa característica ser um dos

critérios de definição de cisto, lesão benigna, sem indicação para biópsia (LEE, 2017). Houve forte associação de sombra posterior com malignidade, concordante com dados de literatura, pois esse parâmetro de imagem é altamente associado a lesão suspeita, apesar de também não ser específico, e ser encontrado em lesões benignas, como esteatonecrose e fibrose estromal (LEE, 2017). Apesar de o carcinoma lobular ter sido o tipo histológico que percentualmente mais apresentou sombra posterior, encontrou-se um percentual inferior ao encontrado por Malherbe et al., 2019 (MALHERBE et al., 2019), provavelmente devido a pequena amostragem deste padrão histológico desta pesquisa.

A ausência de lesões B2 neste trabalho decorre de esta categoria apresentar lesões tipicamente benignas, sem indicação de biópsia, como por exemplo, cistos simples, linfonodos intramamários e nódulos hiperecoicos homogeneamente (PISTOLESE et al., 2019).

A taxa de B3 em pacientes que se submetem a USG é em torno de 14,6% (PISTOLESE et al., 2019), e apesar de ter sido encontrado nesse estudo um percentual um pouco superior de 22,9%, o percentual de malignidade foi concordante ao da literatura, com risco inferior a 2% (LEE et al., 2018). O mesmo, pode-se dizer do percentual de malignidade encontrado dos B5, com valor superior aos 95% esperados.

Este trabalho identificou a importância da utilização, não só apenas da classificação BI-RADS, como também da subcategorização do B4, nos exames ultrassonográficos ($p < 0,001$). A probabilidade de malignidade desta categoria é muito ampla, variando de 2 a 95%, por isso a importância de utilizar na prática radiológica a sua subclassificação (HE et al., 2019). O percentual de malignidade encontrado nos subtipos 4A e 4B foram levemente maiores do que os descritos pela segunda versão ultrassonográfica do BIRADS (D'ORSI et al., 2013), enquanto o 4C foi concordante, assim como os achados encontrados por Zou et al 2016 (ZOU et al., 2016). Este resultado pode ser justificado devido a última versão do BIRADS não ter detalhado critérios objetivos para essa subcategorização (HE et al., 2019).

Assim como Aslan et al 2023 (ASLAN et al., 2023), que pesquisou 94 pacientes com alterações mamárias de alto risco, foi identificado que quanto maior o diâmetro desta lesão, maior o risco de desenvolvimento de

malignidade. Marino et al 2018 (MARINO et al., 2018) também identificou diferença de dimensão em relação ao padrão histológico com menor tamanho para os carcinomas in situ, e maior, para os invasivos. A dimensão da lesão ainda é importante para o estadiamento e planejamento terapêutico do câncer (LEE et al., 2014).

Lei et al 2021 (LEI et al., 2021) estudou na China 149 pacientes com câncer e não identificou diferença significativa entre a distribuição do tumor e a idade dos pacientes, assim como apresentou percentual semelhante de lesões em mama direita e esquerda. Neste trabalho também não foi encontrado relevância. Tal como observado por Marino et al 2018 (MARINO et al., 2018), a maioria dos carcinomas foram encontrados no quadrante supero lateral, devendo-se, portanto, analisar mais minuciosamente essa região nos estudos de imagem.

A presença de microcalcificação é um fator discriminatório na identificação das neoplasias com superexpressão HER2 em exames de imagem, e é bastante infrequentemente em tumores TN (JOHNSON; CONANT; SOO, 2021), achados também encontrados neste estudo com cerca de 50% dos casos das microcalcificações ocorrendo nos HER2 e apenas um único caso nos TN ($p < 0,012$). O resultado das demais microcalcificações terem sido encontradas nos tumores luminais, achado infrequente deste perfil molecular, pode estar relacionado a maior incidência do tumor luminal B nesta pesquisa, visto que 20% destes tumores podem apresentar expressão dos receptores HER2 (luminal B híbrido) (JOHNSON; CONANT; SOO, 2021). Grady et al 2018 (GRADY; MORGAN, 2018) em seu artigo de revisão demonstrou que a mais forte associação de microcalcificação no câncer de mama é a associação com a superexpressão de HER2, porém a relação causal da formação destas calcificações continua incerta.

6.4 Detecção do HPV nas lesões mamárias

No presente estudo não houve detecção do DNA viral em nenhuma das amostras, seja benigna ou maligna. Esses achados encontrados também ocorreram em outros diversos estudos, que apresentaram 0% de taxa de

detecção (BAKHTIYRIZADEH et al., 2017; CHANG et al., 2012; HEDAU et al., 2011; HERRERA-ROMANO et al., 2012; KOULOURA et al., 2018). Alguns trabalhos apresentaram pequenas taxas de positividade, porém com valores bem pequenos e não significativos, defendendo a não correlação do câncer de mama com a infecção pelo vírus HPV (AGUAYO et al., 2011; GANNON et al., 2015; KARIMI et al., 2016; LI; DING; ZHAI, 2015; NGAMKHAM et al., 2017; PENG et al., 2014).

O método de detecção utilizado neste trabalho foi o PCR, com *primers* específicos voltados para a detecção da região 140pb do segmento L1 do vírus, GP5+/GP6+, sendo os mesmos utilizados por outras equipes que apresentaram percentual nulo ou ínfimo (AGUAYO et al., 2011; BAKHTIYRIZADEH et al., 2017; GANNON et al., 2015; HERRERA-ROMANO et al., 2012; KARIMI et al., 2016; LI; DING; ZHAI, 2015; NGAMKHAM et al., 2017), podendo ser esse o fator limitante para o resultado encontrado. Estudos que empregam o uso da PCR utilizando *primers* GP5+/6+, MY09/11 ou SPF10 para amplificação da região L1, são capazes de detectar um número maior de genótipos. No entanto, as metodologias que apenas buscam a presença de L1 são passíveis de resultados negativos, uma vez que, quando ocorre a integração do genoma viral, a proteína estrutural L1 encontra-se ausente, visto que o capsídeo viral é perdido na integração (DICTOR; WARENHOLT, 2011; PINATTI; WALLINE; CAREY, 2018; SHER et al., 2020), ocasionando um desfecho não fidedigno. Pesquisas que utilizem *primers* específicos para proteínas do HPV com potenciais oncogênicos, como E6 e E7, cuja presença sugere maior atividade viral, parecem apresentar resultados mais confiáveis (DERBIE et al., 2020; TJALMA; DEPUYDT, 2013). Resultados estatísticos de detecção do HPV foram encontrados por pesquisadores que utilizaram ambas as regiões para pesquisa ou apenas E6 e/ou E7, corroborando essa teoria (CAVALCANTE et al., 2018; FU et al., 2015; ISLAM et al., 2017; KHODABANDEHLOU et al., 2019).

Quanto ao tipo de amostra utilizado na pesquisa, alguns estudos defendem que tecido a fresco apresentam maior taxa de detecção de HPV (ISLAM et al., 2017). Entretanto, em um artigo de revisão desta equipe (LOPES et al., 2023), trabalhos que utilizaram FFPE (AFSHAR et al., 2018;

CAVALCANTE et al., 2018; FU et al., 2015; PIANA et al., 2014; SIGAROODI et al., 2012), assim como no presente estudo, também expressaram valores significantes de detecção, não parecendo, portanto, ser esse o motivo da não detecção viral.

Uma possível limitação da amostra, entretanto, que poderia justificar os achados encontrados, foi a utilização de blocos teciduais de parafina de core biópsia, que apresentam pequena quantidade de espécime de tumor quando comparado ao tecido histológico pós cirúrgico, o qual foi utilizado em estudos com resultados de detecção viral do HPV relevantes (CAVALCANTE et al., 2018; DELGADO-GARCÍA et al., 2017; ISLAM et al., 2017). A biópsia guiada por imagem é o método ouro para a avaliação patológica do câncer de mama, com baixo custo, sendo minimamente invasiva e segura. A quantidade e qualidade da amostra depende do calibre da agulha utilizada, que em geral, nas core biópsias, varia de 18 a 14G, tendo essa última a melhor qualidade (GUO; LU; FEI, 2019). Neste estudo, o calibre utilizado foi o de 16G, devido a disponibilidade no serviço de radiologia do hospital.

A baixa carga viral detectada em vários trabalhos, poderia explicar também a baixa frequência de detecção do HPV em algumas amostras (PIANA et al., 2014). A carga viral do HPV no câncer de mama é extremamente baixa em comparação ao câncer cervical, sendo aproximadamente duas mil vezes menor (LAWSON; SALMONS; GLENN, 2018). Em virtude disto, técnicas utilizadas para a detecção do vírus podem apresentar divergências para expressá-los (AUGUSTIN et al., 2020). Fatores envolvidos na detecção do DNA do HPV nas amostras de mama como tipo de estudo realizado, sensibilidade do método de análise molecular, tipo histológico do tumor, qualidade e integridade do DNA extraído, conservação das amostras, variação genotípica, grupo populacional avaliado e a não utilização de boas práticas laboratoriais com cumprimento de protocolos, influenciam resultados encontrados (HABYARIMANA et al., 2018; MALHONE; LONGATTO-FILHO; FILASSI, 2018; WANG et al., 2017).

Alguns autores consideram ainda a carga viral somada com a persistência da infecção um fator preditivo para a gênese da lesão cervical (FU et al., 2015; HERRERA-GOEPFERT et al., 2013). Com base nessa informação, a determinação da carga viral e o status físico do vírus em

estudos que envolvam a associação de positividade do HPV e a carcinogênese mamária torna-se importante.

7 CONCLUSÃO

Na avaliação epidemiológica e clínica, houve tendência a malignidade em pacientes do gênero feminino, com idade superior a 60 anos, de etnia não branca, de baixa escolaridade, hipertensos, diabéticos, com lesões palpáveis e com mais de uma lesão, com menopausa tardia. Deve-se considerar esses grupos populacionais para inclusão em programas de rastreios e/ou de acompanhamentos clínicos em menor intervalo de tempo, visto que apresentam maior risco de desenvolvimento de câncer de mama, trazendo, assim, benefícios em sua detecção precoce.

Considerando a associação entre os achados ultrassonográfico das lesões mamárias e seus resultados histológicos e moleculares, assim como a correlação com a classificação BIRADS, evidenciou-se que lesões com apresentação não-nodular, de forma irregular, de margens não circunscritas, não-paralela, com sombra posterior, com calcificação, com microcalcificação e com dimensões maiores que 2,0cm, apresentaram forte correlação com malignidade, assim como tipos histológicos específicos. A calcificação foi o único parâmetro de imagem estatístico para estratificação dos perfis moleculares, com forte relação com a superexpressão de HER2. A classificação BIRADS, assim como a subclassificação da categoria BR4, também apresentaram resultados de p estatístico, fortalecendo assim a necessidade de utilização destas classificações, visando ajudar a conduta dos médicos assistentes, e valorizando essas características radiológicas para selecionar aqueles pacientes que devem ser submetidos a biópsia diagnóstica, devido a maior chance de estarem relacionados com malignidade.

O vírus HPV não foi encontrado em nenhuma amostra do estudo, achado que favorece a não correlação desta infecção viral com patologias da glândula mamária. Entretanto, a continuidade de pesquisas visando determinar possíveis relações do câncer de mama com infecções virais não devem ser desencorajadas, visto que o câncer de mama é um problema de saúde pública, por ser o câncer mais incidente na população feminina e por ser responsável por maior morbimortalidade nesse público, e fatores virais já terem sido correlacionados com neoplasias de diversos sítios. A avaliação

através de marcados para E6/E7, com utilização de amostras pós cirúrgicas, deve ser encorajada.

REFERÊNCIAS

- ABE, H. et al. US-guided Core Needle Biopsy of Axillary Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer : Why and How to Do It 1. **Radiographics**, v. 27, p. 91–100, 2007.
- ABE, H. et al. Axillary Lymph Nodes Suspicious for Breast Cancer Metastasis : Sampling with US- Methods : Results : Conclusion : **Radiology**, v. 250, n. 1, p. 41–49, 2009.
- AFSHAR, R. M. et al. Low prevalence of human papilloma virus in patients with breast cancer, Kerman; Iran. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 11, p. 3039–3044, 2018.
- AGUAYO, F. et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in breast cancer from Chile. **Infectious Agents and Cancer**, v. 6, n. 1, p. 7, 2011.
- AKRAM, M. et al. Awareness and current knowledge of breast cancer. **Biological Research**, v. 50, n. 33, p. 1–23, 2017.
- ASLAN, Ö. et al. Prediction of malignancy upgrade rate in high-risk breast lesions using an artificial intelligence model: a retrospective study. **Diagn Interv Radiol**, v. 29, n. 2, p. 260–267, 2023.
- AUGUSTIN, J. G. et al. HPV Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: What Is the Issue? **Frontiers in Oncology**, v. 10, n. September, p. 1–13, 2020.
- BAKHTIYRIZADEH, S. et al. Almost complete lack of human cytomegalovirus and human papillomaviruses genome in benign and malignant breast lesions in Shiraz, Southwest of Iran. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 18, n. 12, p. 3319–3324, 2017.
- BARNARD, M. E.; BOEKE, C. E.; TAMIMI, R. M. Biochimica et Biophysica Acta Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1856, n. 1, p. 73–85, 2015.
- BERNARD, H. U. et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, v. 401, n. 1, p. 70–79, 2010.
- BRITT, K. L.; CUZICK, J.; PHILLIPS, K. A. Key steps for effective breast cancer prevention. **Nature Reviews Cancer**, v. 20, n. 8, p. 417–436, 2020.
- BURK, R. D.; HARARI, A.; CHEN, Z. Human papillomavirus genome variants. **Virology**, v. 445, n. 0, p. 232–243, 2013.
- CAVALCANTE, J. R. et al. Association of breast cancer with human papillomavirus (HPV) infection in Northeast Brazil: molecular evidence. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 73, n. 13, p. e465, 2018.
- CHANG, J. M. et al. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer : State of the Art. **Radiology**, v. 00, p. 1–16, 2020.
- CHANG, P. et al. Absence of human papillomavirus in patients with breast cancer in north-west China. **Medical Oncology**, v. 29, n. 2, p. 521–525, 2012.
- CHELIMO, C. et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. **Journal of Infection**, v. 66, n. 3, p. 207–217, 2013.
- CHESEBRO, A. L. et al. Troubleshooting to overcome technical challenges in image-guided breast biopsy. **Radiographics**, v. 37, n. 3, p. 705–718, 2017.
- CIMINO-MATHEWS, A. et al. A Clinicopathologic Analysis of 45 Patients With Metaplastic Breast Carcinoma. **Am J Clin Pathol**, v. 145, p. 365–372, 2016.
- CSERNI, G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. **Pathologica**, v. 112, n. 1, p. 25–41, 2020.

- DE CAROLIS, S. et al. HPV DNA Associates With Breast Cancer Malignancy and It Is Transferred to Breast Cancer Stromal Cells by Extracellular Vesicles. **Frontiers in Oncology**, v. 9, n. September, p. 1–12, 2019.
- DELGADO-GARCÍA, S. et al. Presence of human papillomavirus DNA in breast cancer: A Spanish case-control study. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 1–11, 2017.
- DERBIE, A. et al. HPV E6/E7 mRNA test for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): A systematic review. **Infectious Agents and Cancer**, v. 15, n. 1, p. 1–10, 2020.
- DICTOR, M.; WARENHOLT, J. Single-tube multiplex PCR using type-specific E6/E7 primers and capillary electrophoresis genotypes 21 human papillomaviruses in neoplasia. **Infectious Agents and Cancer**, v. 6, n. 1, p. 1, 2011.
- D'ORSI, C. J. et al. **American College of Radiology BI-RADS: Ultrasound 2nd ed. In: Breast Imaging Reporting and Data System Atlas**. 5th editio ed. Reston, VA: [s.n.].
- ECANOW, J. S. et al. Axillary Staging of Breast Cancer : What the Radiologist. **RadioGraphics**, v. 33, n. 6, p. 1589–1613, 2013.
- EL-SHEIKH, N. et al. Assessment of Human Papillomavirus Infection and Risk Factors in Egyptian Women With Breast Cancer. **Breast Cancer: Basic and Clinical Research**, v. 15, p. 1–10, 2021.
- FU, L. et al. Association of Human Papillomavirus Type 58 With Breast Cancer in Shaanxi Province of China. **Journal of Medical Virology**, v. 87, p. 1034–1040, 2015.
- G. DE LIMA, E. et al. Putative Mechanisms of Viral Transmission and Molecular Dysregulation of Mammary Epithelial Cells by Human Papillomavirus: Implications for Breast Cancer. **Current Molecular Medicine**, v. 16, n. 7, p. 650–659, 2016.
- GANNON, O. M. et al. No association between HPV positive breast cancer and expression of human papilloma viral transcripts. **Scientific reports**, v. 5, p. 18081, 2015.
- GRADY, S. O.; MORGAN, M. P. BBA - Reviews on Cancer Microcalcifications in breast cancer : From pathophysiology to diagnosis and prognosis. **BBA - Reviews on Cancer**, v. 1869, n. April, p. 310–320, 2018.
- GRANT, E. G. et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: White paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee. **Journal of the American College of Radiology**, v. 12, p. 1272–1279, 2015.
- GRIMM, L. J. et al. **Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review**. **Radiology** Radiological Society of North America Inc., , 1 fev. 2022.
- GUO, R.; LU, G.; FEI, B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management - A Review. **Ultrasound Med Biol**, v. 44, n. 1, p. 37–70, 2019.
- GUPTA, D.; MENDELSON, E. B.; KARST, I. Nipple discharge: Current clinical and imaging evaluation. **American Journal of Roentgenology**, v. 216, n. 2, p. 330–339, 2021.
- HABYARIMANA, T. et al. Detection of human papillomavirus DNA in tumors from Rwandese breast cancer patients. **Breast Cancer**, v. 25, n. 2, p. 127–133, 2018.
- HAN, H. et al. Hypertension and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1–9, 2017.
- HE, P. et al. Subcategorization of Ultrasonographic BI-RADS Category 4: Assessment of Diagnostic Accuracy in Diagnosing Breast Lesions and Influence of Clinical Factors on Positive Predictive Value. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 45, n. 5, p. 1253–1258, 2019.

- HEDAU, S. et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: No evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. **BMC Cancer**, v. 11, n. 1, p. 27, 2011.
- HERRERA-GOEPFERT, R. et al. High-risk human papillomavirus (HPV) DNA sequences in metaplastic breast carcinomas of Mexican women. **BMC Cancer**, v. 13, n. 445, p. 1–8, 2013.
- HERRERA-ROMANO, L. et al. Absence of human papillomavirus sequences in epithelial breast cancer in a Mexican female population. **Medical Oncology**, v. 29, n. 3, p. 1515–1517, 2012.
- HOOLEY, R. J.; SCOUTT, L. M.; PHILPOTTS, L. E. Breast ultrasonography: State of the art. **Radiology**, v. 268, n. 3, p. 642–659, 2013.
- INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. **Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, 2014.
- INCA. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. **Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, 2016.
- ISLAM, S. et al. Study of association and molecular analysis of human papillomavirus in breast cancer of Indian patients: Clinical and prognostic implication. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, p. 1–17, 2017.
- JALES, R. M. et al. Simple rules for ultrasonographic subcategorization of BI-RADS ® -US 4 breast masses. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 8, p. 1231–1235, 2013.
- JOHNSON, K. S.; CONANT, E. F.; SOO, M. S. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. **Journal of Breast Imaging**, v. 3, n. 1, p. 12–24, 2021.
- JUNG, I. et al. Annual Trends in Ultrasonography-Guided 14-Gauge Core Needle Biopsy for Breast Lesions. **Korean Journal of Radiology**, v. 21, n. 3, p. 259–267, 2020.
- KALLI, S. et al. American Joint Committee on Cancer’s Staging System for Breast Cancer , Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. **RadioGraphics**, v. 38, n. 3, p. 1921–1933, 2018.
- KANG, C.; LEROITH, D.; GALLAGHER, E. J. Diabetes, obesity, and breast cancer. **Endocrinology**, v. 159, n. 11, p. 3801–3812, 2018.
- KARIMI, M. et al. No Significant Association between Human Papillomavirus and Breast Cancer, Sanandaj, Iran. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 10, p. 4741–4745, 2016.
- KASHYAP, D. et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. **BioMed Research International**, v. 2022, 2022.
- KHODABANDEHLOU, N. et al. Human papilloma virus and breast cancer : the role of inflammation and viral expressed proteins. **BMC Cancer**, v. 19, n. 61, p. 1–11, 2019.
- KOLAK, A. et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 24, n. 4, p. 549–553, 2017.
- KOO, M. M. et al. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. **Cancer Epidemiology**, v. 48, p. 140–146, 2017.
- KOULOURA, A. et al. HPV infection and breast cancer. Results of a microarray approach. **Breast**, v. 40, n. 2018, p. 165–169, 2018.
- LAWSON, J. S.; SALMONS, B.; GLENN, W. K. Oncogenic viruses and breast cancer: Mouse mammary tumor virus (MMTV), bovine leukemia virus (BLV),

- human papilloma virus (HPV), and Epstein-Barr virus (EBV). **Frontiers in Oncology**, v. 8, n. JAN, 2018.
- LEE, J. Practical and illustrated summary of updated BI-RADS for ultrasonography. **Ultrasonography**, v. 36, n. January, p. 71–81, 2017.
- LEE, K. A. et al. BI-RADS 3: Current and Future Use of Probably Benign. **Current Radiology Reports**, v. 6, n. 2, p. 1–15, 2018.
- LEE, S. C. et al. Radiologists' role in breast cancer staging: Providing key information for clinicians. **Radiographics**, v. 34, n. 2, p. 330–342, 2014.
- LEI, Y. et al. Clinical and pathological features and risk factors for primary breast cancer patients. **World Journal of Clinical Cases**, v. 9, n. 19, p. 5046–5054, 2021.
- LI, J.; DING, J.; ZHAI, K. Detection of human papillomavirus DNA in patients with breast tumor in China. **PLoS ONE**, v. 10, n. 8, p. 1–10, 2015.
- LI, Z. et al. Incidence of second primary malignancy after breast cancer and related risk factors—Is breast-conserving surgery safe? A nested case–control study. **International Journal of Cancer**, v. 146, n. 2, p. 352–362, 2020.
- LOPES, A. K. B. F. et al. Influence of Oncoproteins E6 and E7 of high-risk Human Papilloma Virus on Breast Cancer. **International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS)**, v. 10, n. 1, p. 95–108, 2023.
- MALHERBE, K. et al. Association between ultrasound morphologic features and histopathological findings of lobular carcinoma. **Journal of Medical Radiation Sciences**, v. 66, p. 177–183, 2019.
- MALHONE, C.; LONGATTO-FILHO, A.; FILASSI, J. R. Is Human Papilloma Virus Associated with Breast Cancer? A Review of the Molecular Evidence. **Acta Cytologica**, v. 62, n. 3, p. 166–177, 2018.
- MALHOTRA, G. K. et al. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. **Cancer Biology and Therapy**, v. 10, n. 10, p. 955–960, 2010.
- MANNELL, A. An overview of the risk factors for recurrent breast cancer. **S Afr J Surg**, v. 55, n. 1, p. 29–34, 2017.
- MARINO, M. A. et al. Imaging Phenotypes in Women at High Risk for Breast Cancer on Mammography, Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging Using the Fifth Edition of the Breast Imaging Reporting and Data System. **Eur J Radiol**, v. 106, p. 150–159, 2018.
- MASANNAT, Y. A. et al. Multifocal and multicentric breast cancer , is it time to think again ? **Ann R Coll Surg Engl**, v. 102, p. 62–66, 2020.
- MEHTA, N. et al. Complex Solid and Cystic Breast Cancer : A Series of Six Case Reports. **Radiology Case**, v. 14, n. 2, p. 21–44, 2020.
- MS - INCA. **Estimativa/2020 - Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.].
- NACHIAPPAN, A. C. et al. The thyroid: review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 34, p. 276–93, 2014.
- NGAMKHAM, J. et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Breast Cancer Cells from Thai Women. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 18, p. 1839–1845, 2017.
- OLIVEIRA, T. M. G. et al. Breast imaging: Is the sonographic descriptor of orientation valid for magnetic resonance imaging? **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 36, n. 6, p. 1383–1388, dez. 2012.
- PARK, J. W. et al. Non-mass breast lesions on ultrasound: Final outcomes and predictors of malignancy. **Acta Radiologica**, v. 58, n. 9, p. 1054–1060, 2017.

- PENG, J. et al. Multiplex PCR/mass spectrometry screening of biological carcinogenic agents in human mammary tumors. **Journal of Clinical Virology**, v. 61, n. 2, p. 255–259, 2014.
- PIANA, A. F. et al. HPV infection and triple-negative breast cancers : an Italian case-control study. v. 11, n. 1, p. 1–5, 2014.
- PINATTI, L. M.; WALLINE, H. M.; CAREY, T. E. Human Papillomavirus Genome Integration and Head and Neck Cancer. **Journal of Dental Research**, v. 97, n. 6, p. 691–700, 2018.
- PISTOLESE, C. A. et al. Probably benign breast nodular lesions (BI-RADS 3): Correlation between ultrasound features and histologic findings. **Ultrasound in Med. & Biol.**, v. 45, n. 1, p. 78–84, 2019.
- PROVENZANO, E.; ULANER, G. A.; CHIN, S. F. Molecular Classification of Breast Cancer. **PET Clinics**, v. 13, n. 3, p. 325–338, 2018.
- RAO, A. A. et al. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. **RadioGraphics**, v. 36, p. 623–639, 2016.
- RAUTIAINEN, S. et al. Axillary Lymph Node Biopsy in Newly Diagnosed Invasive Breast Cancer: Comparative Accuracy of Fine-Needle Aspiration Biopsy versus Core-Needle Biopsy. **Radiology**, v. 269, n. 1, p. 54–60, 2013.
- ROJAS, K.; STUCKEY, A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 59, n. 4, p. 651–672, 2016.
- ROSÁRIO, P. W. et al. Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 4, n. 57, p. 240–264, 2013.
- SCHAIRES, C. et al. HHS Public Access. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 26, n. 6, p. 862–868, 2017.
- SHER, G. et al. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) in breast cancer: A Qatar based study. **Cancers**, v. 12, n. 6, p. 1–10, 2020.
- SIGAROODI, A. et al. Human papillomavirus is associated with breast cancer in the north part of Iran. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1–8, 2012.
- STACHS, A. et al. Benign Breast Disease in Women. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 116, p. 565–574, 2019.
- SUN, S. X. et al. Imaging-Based Approach to Axillary Lymph Node Staging and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Breast Cancer. **American Journal of Roentgenology**, v. 214, n. February, p. 1–10, 2020.
- SUN, Y. et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. **International Journal of Biological Sciences**, v. 13, n. 11, p. 1387–1397, 2017.
- SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.
- TJALMA, W. A. A.; DEPUYDT, C. E. Cervical cancer screening: Which HPV test should be used - L1 or E6/E7? **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 170, n. 1, p. 45–46, 2013.
- TSANG, J. Y. S.; TSE, G. M. Molecular Classification of Breast Cancer. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 27, n. 1, p. 27–35, 2020.
- TSUDA, H. et al. Histological classification of breast tumors in the General Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer (18th edition). **Breast Cancer**, v. 27, n. 3, p. 309–321, 2020.
- VIJAYARAGHAVAN, G. R. et al. Ultrasound Imaging Morphology is Associated with Biological Behavior in Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. **Journal of Clinical Imaging Science**, v. 11, n. 48, p. 1–9, 2021.

- WANG, Y. X. et al. HPV16 E6 Promotes Breast Cancer Proliferation via Upregulation of COX-2 Expression. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–12, 2017.
- WINTERS, S. et al. **Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening**. [s.l.] Elsevier Inc., 2017. v. 151
- YOON, J. H. et al. SUBCATEGORIZATION OF ULTRASONOGRAPHIC BI-RADS CATEGORY 4: POSITIVE PREDICTIVE VALUE AND CLINICAL FACTORS AFFECTING IT. **ULtrasound in Med. & Biol.**, v. 37, n. 5, p. 693–699, 2011.
- ZHENG, G. et al. Beta-Blockers Use and Risk of Breast Cancer in Women with Hypertension. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 30, n. 5, p. 965–973, 2021.
- ZOU, X. et al. ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC ACCURACY AND EFFICIENCY OF CATEGORIES 4 AND 5 OF THE SECOND EDITION OF THE BI-RADS ULTRASOUND LEXICON IN DIAGNOSING BREAST LESIONS. **ULtrasound in Med. & Biol.**, v. 42, n. 9, p. 2065–2071, 2016.

ANEXOS
ANEXO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Programa de Pós Graduação Biologia Aplicada a
Saúde
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami

Registro Interno N°. _____

Questionário da Coleta

Nº Prontuário: _____

Nº Pedido: _____

Data da coleta: ___/___/20__

Identificação e dados clínicos

Nome: _____ Idade: _____

Data nascimento: ___/___/___ Município de origem: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Etnia: () Branco () Preto () Pardo () Amarelo () Indígena

Escolaridade : () Ensino fund. incompleto () Ensino fund.I completo

() Ensino médio incompleto () Ensino médio completo

() Ensino superior incompleto () Ensino superior completo

Sexo: () Masculino () Feminino. Se sexo feminino

informar a:

Menarca: ___ anos 1ª relação sexual: ___ anos Nº de gestações: ___

Nº de abortos: ___ Partos: Normal: ___ Cesárea ___ Nº de parceiros: ___

Menopausa: ___ anos Reposição Hormonal: () Não () Sim Qual? ___

Está grávida/amamentando? () Não () Sim, grávida () Sim, amamentando

Anticoncepcional hormonal: () Não () Sim, qual? _____

Tabagismo: () Sim () Não Quanto: _____

Etilismo : () Sim () Não Quanto: _____

Peso: _____ Kg Altura: _____ m

Trabalha () Não – () aposentado () desempregado

() Sim – Qual: _____

Histórico

Histórico familiar de CA () Não () Sim - Tipo : _____

Grau de parentesco: _____

Tratamento prévio cirúrgico da mama: () Não () Sim – Há quanto tempo? ___

Tratamento com radioterapia: () Não () Sim – Há quanto tempo? _____

Tratamento com quimioterapia: () Não () Sim - Qual ? _____

Tratamento com hormonioterapia: () Não () Sim - Qual ? _____

Outras medicações não relacionadas a mama: _____

Exames de USG:

- Exames de USG - Quantidade de nódulos: _____

NÓDULO 1: Composição: () Sólido () Cístico () Misto

Se misto: () Cístico-Sólido () Predomínio Sólido () Predomínio Cístico

Ecogenicidade: () Hipoecóico () Hiperecóico () Isoecóico () Anecóico

Localização: () MD () ME

() QSL () QIL () QSM () QIM () JQL () JQM () JQS () JQI Hora: _____

Forma: () Perpendicular () Paralelo () Arredondado

Margens: () Circunscritas () Irregulares

Calcificação: () Ausente () Presente – Se presente: () Micro () Macro
 Tamanho: _____ x _____ x _____ cm
 Outras características: _____

NÓDULO 2: Composição: () Sólido () Cístico () Misto Se misto: ()
 Cístico-Sólido () Predomínio Sólido () Predomínio Cístico
 Ecogenicidade: () Hipoecóico () Hiperecóico () Isoecóico ()
 Anecóico

Localização: () MD () ME
 () QSL () QIL () QSM () QIM () JQL () JQM () JQS () JQI Hora: _____

Forma: () Perpendicular () Paralelo () Arredondado

Margens: () Circunscritas () Irregulares

Calcificação: () Ausente () Presente – Se presente: () Micro () Macro
 Tamanho: _____ x _____ x _____ cm

Outras características: _____

LINFONODOS ASSOCIADOS: () SIM () NÃO - Se sim, localização _____

NÓDULO 1

Histologia: _____

NÓDULO 2

Histologia: _____

Responsável pela biópsia: _____

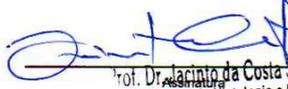
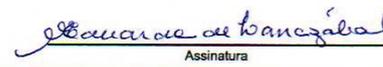
Sala: _____

Responsável pelo preenchimento: _____

ANEXO 2



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: ESTUDO DA PATOGÊNESE MAMÁRIA, SUA ASSOCIAÇÃO COM O HPV E IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS POTENCIAIS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DAS LESÕES		2. Número de Participantes da Pesquisa: 500	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Jacinto da Costa Silva Neto			
6. CPF: 660.286.474-20		7. Endereço (Rua, n.º): GENERAL AMERICANO FREIRE, 562 BOA VIAGEM Apt. 1402 RECIFE PERNAMBUCO 51021120	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (81) 3326-9517	10. Outro Telefone:
		11. Email: jacintocosta@hotmail.com	
12. Cargo:			
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p> <p>Data: <u>06, 03, 2014</u></p> <p style="text-align: right;">  Prof. Dr. Jacinto da Costa Silva Neto Departamento de Histologia e Embriologia Universidade Federal de Pernambuco SIAPE: 1721037 </p>			
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE		14. CNPJ: 24.134.488/0001-08	15. Unidade/Órgão: CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
16. Telefone: (81) 2126-8588		17. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p> <p>Responsável: <u>Maria Eduarda de Larrazábal</u> CPF: <u>141833744-72</u></p> <p>Cargo/Função: <u>Diretora do Centro</u></p> <p>Data: <u>06 / 03 / 2014</u></p> <p style="text-align: right;">  Assinatura </p>			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.		 Prof. Dr. Maria Eduarda de Larrazábal Diretora - CCB/UFPE SIAPE: 1135626	

 Prof. José Angelo Rizzo
 Diretor de Extensão e Pesquisa e
 Extensão
 HC-UFPE SIAPE 1130960

ANEXO 2 CONTINUAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa:
 ESTUDO DA PATOGÊNESE MAMÁRIA, SUA ASSOCIAÇÃO COM O HPV E IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS POTENCIAIS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DAS LESÕES

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 660.286.474-20	Nome: Jacinto da Costa Silva Neto
Telefone: 81997607407	E-mail: jacintocosta@hotmail.com

Instituição Proponente

CNPJ:	Nome da Instituição: CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
-------	--

Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador?

A emenda não é exclusiva de seu Centro Coordenador, então quando a emenda for aprovada, esta SERÁ replicada nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes.

É um estudo internacional? Não

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
076.857.474-99	Ana Paula Fernandes da Silva
048.859.764-13	Elyda Gonçalves de Lima
059.284.844-29	Cléssia Bezerra Alves Morato
527.319.286-20	Antonio Carlos de Freitas
031.011.434-97	Cristiane Moutinho Lagos de Melo
051.610.034-30	ANA KARINA BRIZENO FERREIRA LOPES

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Outros

Título Público da Pesquisa: ESTUDO DA PATOGÊNESE MAMÁRIA, SUA ASSOCIAÇÃO COM O HPV E IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS POTENCIAIS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DAS LESÕES

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
660.286.474-20	Jacinto da Costa Silva Neto	81997607407	jacintocosta@hotmail.com

Contato Científico: Jacinto da Costa Silva Neto

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **“Estudo da patogênese mamária, sua associação com o HPV e identificação de novos potenciais biomarcadores no diagnóstico e prognóstico das lesões”**, que está sob a responsabilidade do pesquisador Jacinto da Costa Silva Neto (residente na Rua General Americano Freire, 562 Boa Viagem, Apart 1402, cep: 51021-120, telefone: 081 3326-9516, e-mail: jacintocosta@hotmail.com). Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Ana Karina Brizeno (Telefone: 081 991663853) e Ana Paula Fernandes (Telefone: 081 991436590).

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O objetivo dessa pesquisa é estudar fatores que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de mama, para isso vamos utilizar os resultados dos seus exames bem como parte das amostras coletadas para realizar os estudos laboratoriais. Sua participação nesta pesquisa consistirá em autorizar o uso das amostras coletadas durante seus exames de rotina e responder a um questionário sobre seu histórico de saúde e estilo de vida. Como as amostras utilizadas no projeto serão resgatadas após a realização dos seus exames, não há nenhum tipo de risco. Caso se sinta constrangida com alguma pergunta do questionário pode ficar a vontade para não responder, ressaltamos que este será aplicado de forma discreta e individual e as respostas são sigilosas. A sua colaboração é voluntária, ou seja, não é obrigatória. Os benefícios em cooperar com a pesquisa consistem em: exames complementares para o diagnóstico do vírus HPV e orientação do curso da doença caso confirmada (prognóstico do câncer), além de contribuir para o entendimento dos mecanismos do desenvolvimento do câncer e de novas formas de tratamento da doença.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (informações dos questionários e resultados dos seus exames) ficarão armazenados em pastas de arquivo e no computador pessoal, sob a responsabilidade dos pesquisadores acima citados, pelo período mínimo de 4 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: Avenida da Engenharia s/n - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 - e-mail: cepccs@ufpe.br.

Dr. Jacinto da Costa Silva Neto

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____

_____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo: "Estudo da patogênese mamária, sua associação com o HPV e identificação de novos potenciais biomarcadores no diagnóstico e prognóstico das lesões" como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Recife, ____/____/____.

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar (2 testemunhas não ligadas a equipe).

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO 4

	International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS) Peer-Reviewed Journal ISSN: 2349-6495(P) 2456-1908(O) Vol-10, Issue-1; Jan, 2023 Journal Home Page Available: https://ijaers.com/ Article DOI: https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.101.14	

Influence of Oncoproteins E6 and E7 of high-risk Human Papilloma Virus on Breast Cancer

Ana Karina Brizenno Ferreira Lopes^{1,2,3,4,5,6*}, Marina Viana Padilha⁵, Julliano Matheus de Lima Maux⁵, Sandra Maria Souza da Silva^{1,5}, Elayne Interaminense Cavalcanti de Brito Azevedo⁵, Eloiza Maria do Nascimento⁵, Júlia Barroso Cirne de Azevedo⁵, Cristiane Moutinho Lagos de Melo⁴, Jacinto Costa Silva Neto⁵

¹Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

²Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Brasil

³Hospital de Câncer de Pernambuco, Brasil

⁴Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Brasil

⁵Laboratório de Pesquisa Citológicas e Molecular da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

⁶Centro de Diagnóstico Boris Berestein – Diagnóstico da América (DASA)

Received: 12 Dec 2022,

Receive in revised form: 09 Jan 2023,

Accepted: 16 Jan 2023,

Available online: 29 Jan 2023

©2023 The Author(s). Published by AI Publication. This is an open access article under the CC BY license

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords— Breast cancer, E6, E7, HPV, Oncogene proteins

Abstract— Breast cancer is the most frequent neoplasm in the world, and its causes are multifactorial. Some risk factors are already well established, and others are still being studied, such as infections with certain agents, like the human papillomavirus (HPV). This study aimed to carry out a literature review about the association between breast cancer and HPV, aiming to analyze the role of their E6 and E7 oncoproteins, using PUBMED and LILACS databases for the research. Of the 41 articles included in the study, 30 endorse the association of HPV with breast cancer, of these, only eight with statistically significant values. This study found HPV 16 as the genotype with the highest detection rate and ductal carcinoma as the histological pattern with the highest frequency. Formalin-fixed and paraffin-embedded tissue (FFPE) was the most studied type of sample storage and preservation, and polymerase chain reaction (PCR) was the most used detection method. The virus genetic material was found integrated into the host cell genome in most of the samples. Given the findings, it was concluded that HPV can have a great influence on breast carcinogenesis, however, studies involving the carcinogenic pathways of HPV, and morphological and molecular patterns should be carried out involving a larger sample.

I. INTRODUCTION

Breast cancer has the greatest incidence in the world, among all the types of cancer, with approximately 2.3 million new cases per year, representing 11.7% of new cancer diagnoses worldwide[1]. It is also the most frequent cancer in women, corresponding to 24.2% of neoplasms in this group[2]. It is one of the main causes of cancer deaths in women in both developed and developing countries[3].

Breast cancer has multifactorial causes. Female gender, early menarche, late menopause [4], aging, family history of breast cancer, nulliparity, first pregnancy after the age of 30, high breast tissue density, excessive alcohol consumption, physical inactivity, overweight, exposure to ionizing radiation[5], use of hormonal contraceptives, post-menopausal hormone therapy, smoking[6], breast cancer gene 1 and 2 (BRCA1 and BRCA2) mutations, and ovarian

www.ijaers.com

Page | 95

[Rastreie seu papel](#) | editor@ijaers.com | ISSN: 2349-6495(P) | 2456-1908(O)

Jornal Internacional de Pesquisa e Ciência de Engenharia Avançada  WhatsApp

LAR MISSÃO E ESCOPO CONSELHO EDITORIAL QUESTÃO ATUAL ARQUIVO CONFERÊNCIA INDEXAÇÃO ENVIAR MANUSCRITO

PARA AUTORES

- Diretrizes de bolsas de pesquisa
- Instrução ao autor
- Processo de Revisão por Pares
- Política de plágio
- Políticas de Publicação e Ética
- Política de Acesso Aberto
- Diretrizes de revisão

Bolsa de Pesquisa até 7500 USD Anual

CrossRef DOI: 10.22161/ijaers

CNKI (China Academic Journals)

Idiomas: Inglês, Português e Espanhol

Qualis Capes-A2 (2013-16): Link; Fator de Impacto: 4.192

Google Scholar; Redalyc-base de dados bibliográficos

Indexação e arquivamento da revista

indexação Scopus-em revisão

Procurar qualquer palavra ou frase
PROCURAR

Português ▾

DESTAQUES

• Chamada de Artigos

• CrossRef DOI: 10.22161/ijaers

• Qualis-CAPES (A2) (Área Interdisciplinar)-Brasil

• Pontuação NAAS: 3,18

ANEXO 5



28 de abril a 1º de maio
Transamerica Expo Center • São Paulo, Brasil



UM NOVO
ENCONTRO:
REUNIDOS, AFINAL

CERTIFICADO

Certificamos que

LOPES, A. K. B. F.; SILVA, P. T. G.; ARRUDA, K.; SILVA, S. M. S.; LINS, C. F.; SILVA NETO, J. C.

constam como autores do Painel Digital

PERFIL DE IMAGEM DAS METÁSTASES LINFONODAIS AXILARES NO CÂNCER DE MAMA
apresentado na 52ª Jornada Paulista de Radiologia (JPR 2022), realizada de 28 de abril a 1 de maio de 2022, no Transamerica Expo Center, em São Paulo, SP.

São Paulo, 1 de maio de 2022.



Dr. Cesar Higa Nomura
Presidente



Dr. Douglas Jorge Racy
Secretário Geral

jpr2022.org.br

Organização 

 Radiological Society of North America

Apoio 

 ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA





Brazilian Journal of Development

DECLARAÇÃO

A Revista Brazilian Journal of Development, ISSN 2525-8761 avaliada pela CAPES como Qualis CAPES 2019 B2, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado **“IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT OF BREAST CANCER AND THEIR UTILIZATION AS PROGNOSTIC FACTOR AND TREATMENT: A REVIEW”** de autoria de *Julliano Matheus de Lima Maux, Andressa de Souza Cavalcante, Giwellington Silva Albuquerque, Ana Karina Brizeno Ferreira Lopes, Jacinto da Costa Silva Neto, Denise de Queiroga Nascimento*, foi publicado no v. 7, n.12, p.111406-11426.

A revista é on-line, e os artigos podem ser encontrados ao acessar o link:

<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/issue/view/152>

DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-091>

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

São José dos Pinhais, 06 de Dezembro de 2021.

Prof. Dr. Edilson Antonio Catapan
Editor Chefe



QR de validação da publicação

ANEXO 7

CBR21
50º CONGRESSO
BRASILEIRO
DE RADIOLOGIA
E DIAGNÓSTICO
POR IMAGEM

**A VISÍVEL
DIFERENÇA**
8 A 12 DE OUTUBRO | 100% ONLINE
CERTIFICADO

CERTIFICADO

Certificamos que **ANA KARINA BRIZENO FERREIRA LOPES; KYLZA ARRUDA; JULIANO MATHEUS DE LIMA MAUX; MARINA VIANA PADILHA; CRISTIANE MOUTINHO MELO; JACINTO DA COSTA SILVA NETO**, participaram na qualidade de autores do trabalho **ANGIOSSARCOMA MAMÁRIO: TUMOR RARO DA MAMA ? RELATO DE CASO**, na subespecialidade PAINEL ELETRONICO no **50º Congresso Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem**, realizado de 08 a 12 de outubro de 2021, em ambiente online.

Brasil, 12 de outubro de 2021.




VALDAIR FRANCISCO MUGLIA
Presidente do CBR


LUCIANA COSTA
Diretora Científica do CBR

CBR Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem

CBR21
50º CONGRESSO
BRASILEIRO
DE RADIOLOGIA
E DIAGNÓSTICO
POR IMAGEM

**A VISÍVEL
DIFERENÇA**
8 A 12 DE OUTUBRO | 100% ONLINE
CERTIFICADO

CERTIFICADO

Certificamos que **ANA KARINA BRIZENO FERREIRA LOPES; JULIANO MATHEUS DE LIMA MAUX; MARINA VIANA PADILHA; ELAYNE INTERAMINENSE CAVALCANT AZEVEDO; CRISTIANE MOUTINHO MELO; JACINTO DA COSTA SILVA NETO**, participaram na qualidade de autores do trabalho **ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS DOS LINFONODOS AXILARES EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UM ENSAIO PICTÓRICO**, na subespecialidade PAINEL ELETRONICO no **50º Congresso Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem**, realizado de 08 a 12 de outubro de 2021, em ambiente online.

Brasil, 12 de outubro de 2021.




VALDAIR FRANCISCO MUGLIA
Presidente do CBR


LUCIANA COSTA
Diretora Científica do CBR

CBR Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem

CBR2150º CONGRESSO
BRASILEIRO
DE RADIOLOGIA
E DIAGNÓSTICO
POR IMAGEM**A VISÍVEL
DIFERENÇA**

8 A 12 DE OUTUBRO | 100% ONLINE

CERTIFICADO**CERTIFICADO**

Certificamos que **ANA KARINA BRIZENO FERREIRA LOPES; CRISTIANE MOUTINHO MELO; JACINTO DA COSTA SILVA NETO**, participaram na qualidade de autores do trabalho **CORRELAÇÃO RADIOLÓGICA-PATOLÓGICA DE CORE BIÓPSIA DE LINFONODOS AXILARES EM PACIENTES COM NÓDULO SUSPEITO DA MAMA**, na subespecialidade PAINEL ELETRONICO no **50º Congresso Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem**, realizado de 08 a 12 de outubro de 2021, em ambiente online.

Brasil, 12 de outubro de 2021.



 Colégio Brasileiro de Radiologia
e Diagnóstico por Imagem



VALDAIR FRANCISCO MUGLIA

Presidente do CBR



LUCIANA COSTA

Diretora Científica do CBR

ANEXO 8



..... **Certificado**

PD.09.012

Certificamos que

MAGALHÃES A.J.A; VIANA, F.O.F; LOPES, A.K.B.F.

constam como autores do Painel Digital ADENOMA LACTACIONAL GIGANTE: UM RELATO DE CASO apresentado na 49ª Jornada Paulista de Radiologia (JPR 2019), realizada de 2 a 5 de maio de 2019, no Transamerica Expo Center, em São Paulo, Brasil.

São Paulo, 5 de maio de 2019.

Dr. Mauro José Brandão da Costa
Presidente

Dr. Antônio José da Rocha
Diretor Científico

Organização



www.jpr2019.org.br

ANEXO 9

CERTIFICADO

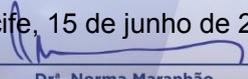
 **XXII Jornada Pernambucana de Radiologia**

 **XXIX Curso de Diagnóstico por Imagem da Mama**

Certificamos que

O trabalho **“Carcinoma mucinoso da mama: ensaio iconográfico”** dos autores: Magalhães, A.J.A.; Correia M.S.M; Cunha, F.S.L; Viana, F.O.F; Arruda, K.; Lopes, A.K.B.F.; participou na categoria Ensaio iconográfico da **XXII Jornada Pernambucana de Radiologia e XXIX Curso de Diagnóstico por Imagem da Mama**, realizados nos dias 14 e 15 de junho de 2019, no JCPM Trade Center, em Recife/PE.


 Dr. Paulo Andrade
 Presidente da Sociedade Pernambucana de Radiologia


 Recife, 15 de junho de 2019
 Dr.ª Norma Maranhão
 Coordenadora do Curso de Diagnóstico por Imagem da Mama



CERTIFICADO

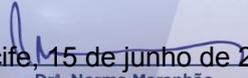
 **XXII Jornada Pernambucana de Radiologia**

 **XXIX Curso de Diagnóstico por Imagem da Mama**

Certificamos que

O trabalho **“Múltiplas apresentações radiológicas da esteatonecrose mamária, um ensaio pictórico”** dos autores: OLIVEIRA Jr., H.M.; CUNHA, F.S. L.; CORREIA, M.S.M; MAGALHAES, AJA; CORREIA, M.S.M; LOPES, A.K.B.F.; VIANA, F.O.F.; participou na categoria Ensaio Pictórico da **XXII Jornada Pernambucana de Radiologia e XXIX Curso de Diagnóstico por Imagem da Mama**, realizados nos dias 14 e 15 de junho de 2019, no JCPM Trade Center, em Recife/PE.


 Dr. Paulo Andrade
 Presidente da Sociedade Pernambucana de Radiologia


 Recife, 15 de junho de 2019
 Dr.ª Norma Maranhão
 Coordenadora do Curso de Diagnóstico por Imagem da Mama

