

CORRELAÇÃO CLÍNICA, MAMOGRÁFICA E HISTOPATOLÓGICA DO CÂNCER MAMÁRIO EM MULHERES COM IDADE ENTRE 50 E 70 ANOS

Clinical, mammographic and histopathological correlation of breast cancer in women aged between 50 and 70 years

Mariana Meira Vieira¹, Beatriz Regina Alvares^{2*}, Orlando José de Almeida³, Rodrigo Menezes Jales⁴

RESUMO

Objetivo: Correlacionar os achados clínicos, mamográficos e histopatológicos de mulheres na faixa etária entre 50 e 70 anos que tiveram diagnóstico de câncer mamário e foram atendidas, entre 1998 e 2013, no Ambulatório de Mastologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (CAISM-Unicamp). **Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal e retrospectivo, no qual foram analisados os prontuários e as mamografias de 160 mulheres, tamanho amostral suficiente para a análise estatística. As variáveis usadas para comparação foram os achados clínicos, mamográficos e histopatológicos, analisados por meio da estatística descritiva e associativa. **Resultados:** Entre os 160 casos analisados, 76,9% eram sintomáticos e os principais achados clínicos incluíram nódulo palpável (68,1%) e alterações de pele (30%). As apresentações mamográficas prevalentes nas mulheres assintomáticas foram microcalcificações (48,7%), nódulos (43,2%) e distorção arquitetural (8,1%). Com relação ao tipo histológico, 81,3% apresentaram carcinoma ductal invasivo (CDI) e 10,7%, carcinoma ductal *in situ* (CDIS). **Conclusão:** O presente trabalho evidenciou que houve uma predominância de mulheres sintomáticas, com apresentação mamográfica de nódulos espiculados e tipo histológico de CDI. Já nas demais pacientes com lesões detectadas no exame de rastreamento predominaram as microcalcificações pleomórficas como o principal achado do CDIS. A mamografia diagnóstica foi a principal forma de detecção do câncer mamário, podendo representar a falta de acesso dessas mulheres aos exames de rastreamento ou à não detecção precoce das lesões malignas, o que revela a necessidade de melhorar as ações de controle e os protocolos de atendimento dessas pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer mamário; mulheres; mamografia; histologia; diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: To correlate the clinical, mammographic and histopathological findings of women aged between 50 and 70 years old who were diagnosed with breast cancer and were assisted between 1998 and 2013 at the Mastology Outpatient Clinic of the Center for Full Attention to Women's Health in Universidade Estadual de Campinas (CAISM-Unicamp). **Methods:** This was a cross-sectional and retrospective study, in which the medical records and mammograms of 160 women were analyzed, a sufficient sample size for the statistical analysis. The variables used for comparison were the clinical, mammographic and histopathological findings, analyzed through descriptive and associative statistics. **Results:** Of the 160 cases analyzed, 76.9% were symptomatic, and the main clinical findings included palpable nodule (68.1%) and skin alterations (30%). The prevalent mammographic presentations in asymptomatic women were microcalcifications (48.7%), nodules (43.2%) and architectural distortion (8.1%). Regarding the histological type, 81.3% presented invasive ductal carcinoma (IDC) and 10.7%, ductal carcinoma *in situ* (DCIS). **Conclusion:** The present study showed that there was a predominance of symptomatic women with mammographic presentation of spiculated nodules and histological type of IDC. In the other patients with lesions detected in the screening test, pleomorphic microcalcifications were prevalent as the main finding of DCIS. Diagnostic mammography was the main form of detection of breast cancer, which may represent the lack of access of these women to screening or early detection of malignant lesions. This reveals the need to improve control actions and care protocols of these patients.

KEYWORDS: Breast cancer; women; mammography; histology; diagnosis.

Trabalho realizado no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas – Campinas (SP), Brasil.

¹Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

²Departamento de Radiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp – Campinas (SP), Brasil.

³Seção de Radiologia, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Unicamp – Campinas (SP), Brasil.

⁴Departamento de Tocoginecologia, Unicamp – Campinas (SP), Brasil.

*Autor correspondente: alvaresb@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 06/10/2016. **Aceito em:** 06/06/2017

INTRODUÇÃO

Mundialmente, o câncer de mama representa a principal causa de morte entre as mulheres¹. Estudos apontam que mulheres acima de 50 anos de idade são as mais frequentemente afetadas pelo câncer mamário e apresentam também a maior taxa de mortalidade por essa doença². No Brasil, em 2016, foram estimados 57.960 casos novos de câncer de mama, com risco estimado de 56,2 casos a cada 100 mil mulheres³.

Os sinais clínicos do câncer de mama compreendem abaulamentos ou retrações de pele, inclusive na região do mamilo, espessamento da pele, secreção anormal no mamilo e nódulos mamários e/ou axilares palpáveis. Nos casos em que não é feita a detecção precoce do câncer mamário, esses sinais clínicos podem representar a primeira percepção de uma anormalidade já em uma fase em que essa neoplasia se encontra em estágio avançado⁴.

Para a detecção precoce do câncer mamário, a mamografia é considerada um exame de elevada eficácia, já que possibilita a identificação de alterações subclínicas como microcalcificações (MCs), que podem representar os primeiros sinais de malignidade⁵. Esse exame deve ser realizado em mulheres assintomáticas em intervalos regulares⁵. Segundo revisões sistemáticas recentes, o impacto do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade por câncer de mama pode chegar a 35%^{6,7}.

O Ministério da Saúde recomenda que se realize anualmente exame clínico das mamas, a partir de 40 anos de idade, para a detecção precoce do câncer mamário feminino. O rastreamento mamográfico deve ser realizado nas mulheres com idade entre 50 e 69 anos, com intervalo máximo de dois anos entre os exames, e, por fim, recomenda-se a prática de exame clínico das mamas e mamografia anual, a partir dos 35 anos, para as mulheres pertencentes a grupos populacionais com risco elevado de desenvolver câncer mamário⁴.

Nos últimos anos, o Brasil vem apresentando um novo padrão demográfico gerado pela redução da taxa de crescimento populacional e pelo aumento da expectativa de vida, tendo como resultado um significativo aumento no contingente de pessoas idosas⁸. Nesse contexto, é relevante o reconhecimento das particularidades das neoplasias mamárias, bem como em que estágio esses cânceres estão sendo diagnosticados em mulheres na faixa etária entre 50 e 70 anos, uma vez que esses dados, associados à faixa etária, devem ser considerados fatores importantes na escolha do tratamento mais adequado e nas políticas de saúde para as pacientes.

Embora a mamografia seja a base do rastreamento, as decisões terapêuticas e as estimativas prognósticas dependem do diagnóstico histopatológico, da classificação e do grau de extensão das lesões⁹. O tipo histológico mais frequente é carcinoma ductal invasor (CDI), que representa de 80 a 90% dos carcinomas da mama¹⁰.

Dados da literatura descrevem uma maior incidência de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) nas apresentações mamográficas de agrupamento de microcalcificações pleomórficas e maior incidência de CDI nas apresentações mamográficas de nódulo

com forma irregular e margens espiculadas¹¹. Embora existam vários estudos que associem a apresentação mamográfica com a histopatológica do câncer de mama, ainda são escassos e controversos os que relacionem a exibição clínica, mamográfica e histopatológica do câncer mamário em mulheres nessa faixa etária. Autores já demonstraram que as MCs podem estar presentes em 90% dos casos de CDIS e em 40% dos casos de CDI¹². Sendo assim, torna-se importante conhecer muito bem as características das MCs e sua associação com o tipo histológico do câncer mamário.

Em face dessas informações, o presente estudo correlacionou os dados clínicos, mamográficos e histopatológicos em mulheres na faixa etária entre 50 e 70 anos que tiveram diagnóstico de câncer mamário e procurou avaliar quais os fatores mais relevantes nessas associações.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de corte transversal e retrospectivo, sendo analisados os prontuários e as mamografias de 160 mulheres com diagnóstico de câncer mamário, na faixa etária entre 50 e 70 anos, atendidas no Ambulatório de Mastologia do CAISM-Unicamp no período de 1998 a 2013.

Os pesquisadores cumpriram as exigências da Resolução 196/1996 sobre os aspectos éticos e a presente pesquisa foi aprovada pela Comissão de Pesquisa do CAISM com número de protocolo 008/2014; não foram realizados procedimentos diretos com pacientes, o que justifica, dessa forma, o pedido de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As variáveis incluídas no estudo foram os achados clínicos, mamográficos e histopatológicos. A coleta desses dados foi realizada por um dos pesquisadores por meio da revisão de prontuários médicos. Os exames mamográficos foram analisados pelos médicos do Serviço de Imagem do CAISM-Unicamp, todos com experiência em mamografia.

As variáveis clínicas incluíram idade (estabelecida em anos completos), presença de nódulo palpável, de alterações de pele (que incluem retração ou espessamento de pele) e de descarga papilar.

As variáveis mamográficas abrangeram o padrão de densidade mamária, definido de acordo com o grau de substituição do parênquima fibroglandular por tecido adiposo, sendo classificado em quatro padrões, de acordo com a *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS):

- mamas lipossustituídas (parênquima fibroglandular quase completamente lipossustituído);
- mamas com acentuada lipossustituição (parênquima fibroglandular disperso);
- mamas heterogeneamente densas (pequena substituição por tecido adiposo, o que pode obscurecer pequenos nódulos); e
- mamas extremamente densas (parênquima fibroglandular extremamente denso, o que diminui a sensibilidade do método)¹³.

As demais variáveis mamográficas foram os achados primários e secundários¹³. Pelo sistema BIRADS, os primeiros compreendem aqueles mais tipicamente associados ao câncer de mama. Nosso estudo inclui como variáveis os seguintes achados primários:

- nódulo;
- microcalcificações; e
- distorção arquitetural.

Os achados mamográficos secundários são aqueles que podem estar associados ao diagnóstico de câncer de mama, porém são considerados de importância quando identificados com achados primários. Os mais frequentes achados secundários e que foram variáveis deste estudo são:

- retração de pele;
- espessamento de pele; e
- retração mamilar.

Os nódulos, visíveis nas duas incidências mamográficas foram avaliados quanto à forma (redonda, oval, macrolobulada ou irregular), às margens (circunscritas, microlobuladas, mal definidas ou espiculadas), ao tamanho (definido em cm) e à associação com MCs¹³.

As MCs, presentes nas incidências craniocaudal (CC) e médio-lateral oblíqua (MLO), foram descritas quanto à morfologia (monomórficas, pleomórficas e amorfas) e à distribuição (grupamento, linear, segmentar ou ramificadas)¹³.

A distorção arquitetural foi considerada presente quando se caracterizou por espículas finas e radiadas convergindo para um ponto, presente nas duas incidências mamográficas¹⁴. Os tipos histopatológicos foram classificados em CDI, CDIS e outros (abrangendo os demais tipos histológicos de câncer mamário)¹⁴.

O tamanho amostral é de 160 pacientes, suficiente para a análise estatística desta pesquisa aplicando o método de Nisen e Schwertman, sendo necessários 10 sujeitos por variável preditora¹⁵. As variáveis incluídas foram:

- idade;
- nódulo palpável;
- alterações de pele;
- descarga papilar;
- achados mamográficos primários (nódulos, microcalcificações e distorção arquitetural);
- achados mamográficos secundários (espessamento de pele, retração de pele e retração mamilar); e
- tipo histológico (CDIS, CDI e outros).

Com base nesses dados, tem-se que o tamanho amostral deverá ser de, no mínimo, 130 pacientes.

Foram selecionados os prontuários de 160 mulheres atendidas consecutivamente entre 1998 e 2013 a partir de um banco de dados da

Seção de Mastologia do CAISM. Os critérios de inclusão foram: pacientes idade entre 50 e 70 anos, com diagnóstico de câncer de mama e atendidas no ambulatório de Mastologia do CAISM entre 1998 e 2013. Foram excluídos os casos que não se enquadram nesses critérios.

Foram utilizadas fichas de coleta de dados, especialmente preparadas para este estudo, sendo preenchidas com as informações clínicas, mamográficas e histopatológicas de cada paciente. Os dados obtidos foram digitados duas vezes no programa *Excel* como controle de qualidade para checagem de inconsistência na inserção de informações e, posteriormente, organizados e armazenados em um banco de dados específico.

A análise dos dados coletados foi feita por meio da estatística descritiva com frequências simples (n) e relativas (%) para as variáveis categóricas, e com os cálculos de média, desvio padrão, mediana e valores máximo e mínimo para as variáveis contínuas. Por fim, a associação entre as variáveis categóricas foi verificada por meio dos testes do χ^2 ou exato de Fisher, e a comparação entre grupos em relação às variáveis numéricas foi realizada com os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram analisados com o auxílio do *software* SAS, versão 9.4.

RESULTADOS

No total, foram revisados 160 prontuários e mamografias de mulheres com câncer mamário atendidas no Ambulatório de Mastologia do CAISM-Unicamp. A média de idade encontrada foi de 61 anos, sendo que a média das mulheres assintomáticas foi de 60,8 anos e a das sintomáticas, de 60,9, não apresentando diferença estatisticamente relevante.

O padrão mamário mais frequente entre as mulheres da pesquisa foi acentuada lipossustituição, com uma prevalência de 81 (50,63%) e média de idade de 61 anos. Enquanto o predomínio de mulheres com mamas heterogeneamente densas foi de 39 (24,38%) e média de idade de 51 anos, o de mulheres com mamas lipossustituídas foi de 33 (20,63%) e média de idade de 64 anos, e o de mulheres com mamas densas foi de 7 (4,38%) e média de idade de 59 anos.

A prevalência de mulheres sintomáticas foi de 123 (76,9%), sendo que 109 (68,1%) apresentaram nódulo palpável, 49 (30,6%), alterações de pele, e 8 (5%), descarga papilar. Já as mulheres assintomáticas representaram 37 (23,1%) das mulheres incluídas na pesquisa.

Entre aquelas 49 mulheres com alterações de pele, 45 (91,8%) apresentaram nódulo como achado mamográfico primário, com valor p de 0,0173. A presença de descarga papilar não teve associação significativa com os achados mamográficos (Tabela 1).

Em relação aos achados mamográficos primários, 129 (81%) mulheres apresentaram nódulo, 24 (15%), MCs, e 5 (4%), distorção arquitetural. A presença de achados mamográficos secundários foi constatada em 27 (10,1%) casos.

Quanto às características predominantes dos nódulos presentes em 129 mulheres, 79 (61,2%) apresentaram forma irregular,

e 96 (74,4%), margens espiculadas, sendo que o tamanho médio encontrado foi de 2,7 cm (Figura 1 e 2).

Quanto às características predominantes das MCs presentes em 24 mulheres, 16 (66,7%) foram pleomórficas, e 8 (33,3), amorfas. Ainda sobre as MCs, 13 (54,2%) estavam agrupadas.

Em relação aos achados histopatológicos encontrou-se uma predominância de 130 (81,3%) de CDI, 17 (10,6%) de CDIS e 13 (8,1%) de outros tipos histológicos.

Entre as 130 mulheres com CDI, 113 (86,9%) mostraram nódulo como achado mamográfico primário, com valor $p < 0,0001$, sendo que 89 (78,8%) com margens espiculadas, com valor p de 0,0029 (Tabela 2). Já entre as 17 mulheres com CDIS, 11 (64,7%) exibiram MCs como achado mamográfico primário, com valor $p < 0,0001$, sendo que 4 (36,4%) estavam agrupadas, com valor $p < 0,0001$ (Tabela 3).

DISCUSSÃO

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a realização do rastreamento mamográfico em mulheres na faixa etária entre 50 e 69 anos, porém não há um programa nacional organizado e, dessa forma, cada Estado e/ou município vem desenvolvendo ações isoladas com o objetivo de disponibilizar o acesso ao exame mamográfico para o maior número possível de mulheres⁷. Devido a isso, apesar de pequeno, houve um aumento no número de diagnósticos de câncer mamário em estágios iniciais nos últimos 15 anos, e o diagnóstico de CDIS apresentou um crescimento de 0,2 para 6,2%¹⁶.

Entretanto, estudos também demonstram uma grande desigualdade nesses números de acordo com as diversas regiões do Brasil. Pesquisa recente evidenciou aumento na mortalidade por câncer mamário em Estados do Norte e do Nordeste, atribuído ao pequeno acesso das pacientes ao diagnóstico, à cirurgia e à quimioterapia¹⁷.

Embora o número de diagnósticos de CDIS tenha aumentado no último quinquênio, ainda está bem abaixo dos números observados nos países do Leste Europeu e nos Estados Unidos, que variam de 11 a 25%, patamar alcançado em decorrência dos programas de rastreamento populacional¹⁷.

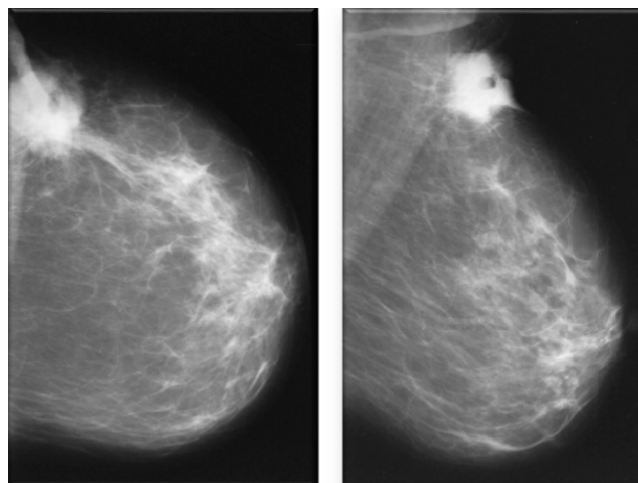


Figura 1. Paciente de 61 anos com nódulo palpável em mama esquerda; na mamografia apresenta mamas com acentuada lipossustituição, nódulo com 3,4 cm de forma irregular e margens espiculadas, em quadrante superolateral da mama esquerda, com retração e espessamento de pele; no estudo anatomopatológico apresentava carcinoma ductal invasivo.

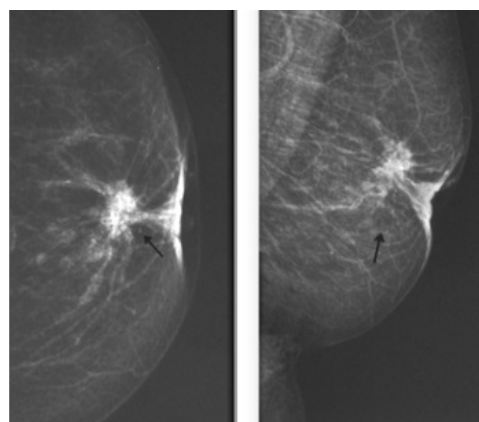


Figura 2. Paciente com 62 anos apresenta na mama esquerda nódulo palpável, espessamento de pele e retração mamilar; na mamografia apresenta mamas lipossustituídas, nódulo de 2 cm de forma irregular e margens espiculadas de localização retroareolar da mama esquerda, associado com microcalcificações; apresenta ainda retração mamilar, retração e espessamento de pele; no estudo anatomopatológico apresentava carcinoma ductal invasivo.

Tabela 1. Associação entre apresentação mamográfica e apresentação clínica do câncer mamário.

Variáveis	Nódulo palpável			Alterações de pele			Descarga papilar		
	Sim	Não	Valor p	Sim	Não	Valor p	Sim	Não	Valor p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Nódulo na mamografia									
Sim	107 (98,2)	22 (43,1)	<0,0001	45 (91,8)	84 (75,7)	0,0173	8 (100)	121 (79,6)	0,3559
Não	2 (1,8)	29 (56,9)		4 (8,2)	27 (24,3)		0 (0)	31 (20,4)	
Microcalcificações									
Sim	2 (1,8)	22 (43,1)	<0,0001	1 (2)	23 (20,7)	0,0023	0 (0)	24 (15,8)	0,6072
Não	107 (98,2)	29 (56,9)		48 (98)	88 (79,3)		8 (100)	128 (84,2)	

Dados de literatura também evidenciam uma ampla concordância quanto à eficácia do rastreamento mamográfico na detecção precoce e na redução da mortalidade do câncer mamário¹⁸.

No presente estudo, o número de diagnósticos de CDIS foi de 10,6%, sendo que a frequência de diagnósticos de CDI foi 81,3%, valores próximos daqueles encontrados em outros estudos brasileiros, confirmando o elevado número de diagnósticos tardios dessa doença¹⁹.

Confirmou-se em nosso estudo que a densidade mamária sofre modificações em função da idade, havendo substituição gradual do tecido fibroglandular por tecido adiposo, uma vez que mulheres com mamas lipossustituídas apresentaram a maior média de idade e mulheres com mamas densas têm a menor média de idade. Fato também comprovado em análises precedentes a esta²⁰.

Conforme já descrito na literatura, a extensão da neoplasia mamária para a pele pode levar ao aparecimento dos achados

mamográficos secundários (retração de pele, espessamento de pele e retração mamilar), relacionados com alta suspeita de malignidade²¹. No presente estudo, encontrou-se baixa prevalência de achados mamográficos secundários entre as mulheres com câncer mamário, alertando-nos que a insuficiência desses achados não deve ser interpretada como ausência de malignidade do tumor²¹.

Neste trabalho, apenas 23,1% (n=37) das 160 mulheres com câncer mamário foram diagnosticadas na fase infraclínica da doença, por meio do rastreamento mamográfico, o que indica a necessidade de ampliar o acesso a esse método diagnóstico.

Nossos dados mostram que 76,5% dos casos de CDIS eram assintomáticos e apenas 16,2% dos casos de CDI eram assintomáticos, revelando a maior dificuldade de diagnosticar o primeiro, concordando com a literatura²². Pesquisas indicam que cerca de 75 a 95% dos casos de CDIS são atualmente diagnosticados em mulheres assintomáticas pelo achado de calcificações na mamografia, mostrando a importância desse exame no diagnóstico precoce do câncer de mama²².

Em relação às lesões mamográficas analisadas, houve um predomínio de MCs em pacientes assintomáticas e um número expressivo de nódulos naquelas que apresentaram sinais e sintomas clínicos, confirmando os resultados encontrados por outros autores^{23,24}.

Entre as mulheres sintomáticas, a ordem de prevalência dos sinais clínicos do câncer de mama apontada por nossa pesquisa correspondeu a nódulo palpável, alterações de pele e descarga papilar, semelhante às informações apresentadas por outros autores^{25,26}. Revelou-se ainda, em nosso estudo, forte associação entre alterações de pele ao exame clínico e presença de nódulo na mamografia, o mesmo não ocorrendo com descarga papilar, que não apresentou associação significativa com os achados mamográficos.

Em relação às características mamográficas mais importantes para malignidade dos nódulos, destacaram-se as margens espiculadas e a forma irregular, estando em concordância com os dados da literatura²⁷.

No que se refere às MCs, foi constatada maior associação de malignidade na presença de MCs pleomórficas e agrupadas, enquanto as MCs amorfas apresentaram baixa probabilidade de malignidade. Tais informações apresentaram concordância com resultados encontrados por outros autores²⁸⁻³⁰.

Concluindo, o presente trabalho evidenciou que houve uma prevalência de mulheres sintomáticas, com apresentação mamográfica de nódulos espiculados e tipo histológico de CDI. Já nas demais pacientes com lesões detectadas no exame de rastreamento predominaram as MCs pleomórficas e agrupadas como o principal achado do CDIS.

A mamografia diagnóstica foi a principal forma de detecção do câncer mamário. O que sugere que a descoberta tardia das lesões malignas pode estar relacionada à falta de acesso dessas mulheres aos exames de rastreamento ou à não detecção mamográfica precoce dessas lesões, revelando a necessidade de melhorar as ações de controle e os protocolos de atendimento dessas pacientes.

Tabela 2. Associação entre apresentação mamográfica do nódulo e apresentação histológica do câncer mamário.

Variáveis	CDI	CDIS	Outros	Valor p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Nódulo	113 (86,9)	6 (35,3)	10 (76,9)	<0,0001
Morfologia do nódulo				
Redondo	16 (14,2)	1 (16,7)	3 (30)	0,2635
Oval	14 (12,4)	0 (0)	2 (20)	
Irregular	71 (62,8)	5 (83,3)	3 (30)	
Lobulada	12 (10,6)	0 (0)	2 (20)	
Margem do nódulo				
Espiculada	89 (78,8)	4 (66,7)	3 (30)	0,0029
Mal definida	16 (14,2)	1 (16,7)	4 (40)	
Microlobulada	5 (4,4)	1 (16,7)	0 (0)	
Bem definida	3 (2,6)	0 (0)	3 (30)	

CDI: carcinoma ductal invasor; CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

Tabela 3. Associação entre apresentação mamográfica das microcalcificações e apresentação histológica do câncer mamário.

Variáveis	CDI	CDIS	Outros	Valor p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Microcalcificações	10 (7,7)	11 (64,7)	3 (23)	<0,0001
Morfologia das microcalcificações				
Pleomorfias	8 (80)	7 (63,6)	1 (33,3)	0,3620
Amorfas	2 (20)	4 (36,4)	2 (66,7)	
Distribuição das microcalcificações				
Grupamento	6 (60)	4 (36,4)	3 (100)	<0,0001
Linear	1 (10)	1 (9)	0 (0)	
Segmentar	2 (20)	3 (27,3)	0 (0)	
Ramificadas	1 (10)	3 (27,3)	0 (0)	

CDI: carcinoma ductal invasor; CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), que, por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnologia (PIBIC), fomentou

esta pesquisa científica. Também agradecemos ao apoio fornecido pelo Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, Unicamp, por disponibilizar sua infraestrutura e seus profissionais qualificados para a realização dessa pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-27.
2. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, et al. Cancer incidence in five continents, Vol. IX [IARC Scientific Publications, 160]. Lyon: IARC; 2007.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016. [cited 2016 mês 06]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Documento de consenso. Brasil. 2004 [cited 2015 mês 04]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>
5. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HHT, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet.* 2003;361(9367):1405-10.
6. Loberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res.* 2015;17:63.
7. Jacksos VP. Screening mammography: controversies and headlines. *Radiology.* 2002;225(2):323-6.
8. Sinha R, Coyle C, Ring A. Breast cancer in older patients: national cancer registry data. *Int J Clin Pract.* 2013;67(7):698-700.
9. Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *J Bras Patol Med Lab.* 2012;48(6):463-74.
10. Eisenberg ALA, Koifman S. Aspectos gerais dos adenocarcinomas de mama, estadiamento e classificação histopatológica com descrição dos principais tipos. *Rev Bras Cancerol.* 2000;46(1):63-77.
11. Salles MA, Matias MARF, Resende LMP, Gobbi H. Variação inter-observador no diagnóstico histopatológico do carcinoma ductal *in situ* da mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(1):1-6.
12. Naseem M, Murray J, Hilton JF, Karamchandani J, Muradali D, Faragalla H, et al. Mammographic microcalcifications and breast cancer tumorigenesis: a radiologic-pathologic analysis. *BMC Cancer.* 2015;15:307.
13. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW. ACR BI-RADS mammography. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. ACR BI-RADS Committee Ed., American College of Radiology, Reston, Virginia, 2013; 120-41.
14. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. Classification of tumours of the breast. Lyon: IARC; 2012.
15. Nisen JA, Schwertman NC. A simple method of computing the sample size for Chi-square test for the equality of multinomial distributions. *Comput Stat Data An.* 2008;52(11):4903-8.
16. Macchetti AH. Estadiamento do câncer de mama diagnosticado no sistema público de saúde de São Carlos. *Med (Ribeirão Preto).* 2007;40(3):394-402.
17. Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Curado MP, Sousa ALL, Souza-Neto JA, Souza MR. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: ecological time-series study. *BMC Public Health.* 2015;15(1):96.
18. Urban LABD, Duarte LD, Santos RD, Canella EO, Schaefer MB, Ferreira CAP, et al. Breast cancer imaging screening. *Radiol Bras.* 2012;45(6):334-9.
19. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol.* 2002;48:113-31.
20. Haiman CA, Hankinson SE, De Vivo I, Guillemette C, Ishibe N, Hunter DJ, et al. Polymorphisms in steroid hormone pathway genes and mammographic density. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;77:27-36.
21. Veronesi U, Luini A, Costa A, Andreoli C. Mastologia oncológica. Milão: Medsi; 2002.
22. Alberto DV, Edson M. Calcificações malignas da mama – correlação mamografia – anatomia patológica. *Radiol Bras.* 2002;35(3):131-7.
23. Kemp C, Baracat FF, Rostagno R. Lesões não palpáveis da mama: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.
24. Karamouzis MV, Likaki-Karatzas E, Ravazoula P, Badra FA, Koukouras D, Tzorakoleftherakis E, et al. Non-palpable breast carcinomas: correlation of mammographically detected malignant-appearing microcalcifications and molecular prognostic factors. *Int J Cancer.* 2002;102(1):86-90.
25. Walker S, Hyde C, Hamilton W. Risk of breast cancer in symptomatic women in primary care: a case-control study using electronic records. *Br J Gen Pract.* 2014;64(629):e788-93.
26. Mantroni I, Santini D, Zucchini G, Fiacchi M, Zanotti S, Ugolini G, et al. Nipple discharge: is its significance as a risk factor for breast cancer fully understood? *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):895-900.
27. Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: inter-and intraobserver variability in feature analysis and final assessment. *Am J Roentgenol.* 2000;174(6):1769-77.
28. Kim KI, Lee KH, Kim TR, Chun YS, Lee TH, Choi HY, et al. Changing patterns of microcalcification on screening mammography for prediction of breast cancer. *Breast Cancer.* 2015.
29. Tse GM, Tan PH, Cheung HS, Chu WCW, Lam WWM. Intermediate to highly suspicious calcification in breast lesions: a radiopathologic correlation. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110:1-7.
30. Cosar ZS, Çetin M, Tepe TK, Çetin R, Zarali AC. Concordance of mammographic classifications of microcalcifications in breast cancer diagnosis. Utility of the Breast Imaging Reporting and Data System (fourth edition). *Clin Imag.* 2005;29(6):389-95.