

**UNIVERSIDADE PAULISTA**  
**CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL**

**DANILO PONTES DE OLIVEIRA BARROS**

**ASPECTOS CITOLÓGICOS DAS PRINCIPAIS  
ALTERAÇÕES DA MAMA**

RECIFE  
2011

**DANILO PONTES DE OLIVEIRA BARROS**

**ASPECTOS CITOLÓGICOS DAS PRINCIPAIS  
ALTERAÇÕES DA MAMA**

Monografia apresentada a Universidade Paulista e ao Centro de Consultoria Educacional como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Orientador: M Sc. Gustavo Santiago Dimech

RECIFE  
2011

B277a Barros, Danilo Pontes de Oliveira, 1987-  
Aspectos citológicos das principais alterações da mama / Danilo Pontes  
de Oliveira Barros. – Recife : Ed. do Autor, 2011.  
44f. : il.

Orientador: MSc. Gustavo Santiago Dimech.  
Monografia (Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Citologia Clínica) –  
Universidade Paulista. Centro de Consultoria Educacional  
Resumo em português e inglês.  
Inclui bibliografia.

1. MAMAS – CÂNCER – DIAGNÓSTICO. 2. MAMAS – CÂNCER –  
PREVENÇÃO. 3. MAMAS – ANATOMIA. 4. EXAMES CITOPATOLOGI-  
COS. 5. CITOLOGIA. 6. MAMAS – DOENÇAS. 7. MAMAS – CÂNCER –  
BRASIL – PESQUISA. I. Dimech, Gustavo Santiago. II. Título.

CDU 618.19-006  
CDD 616.994

PeR – BPE 11-0134

**DANILO PONTES DE OLIVEIRA BARROS**

**ASPECTOS CITOLÓGICOS DAS PRINCIPAIS  
ALTERAÇÕES DA MAMA**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Citologia Clínica.

Recife, 27 de fevereiro de 2011.

**EXAMINADOR:**

Nome: \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

**PARECER FINAL:**

---

---

---

---

## EPÍGRAFE

*“Não exijo fé alguma*

*E não exijo que pessoa alguma deva entendê-lo.*

*Tampouco eu o compreendo;*

*Basta que seja um fato e nada mais – A experiência, em si,*

*Atesta, e eu acredito mais na experiência do que na minha própria inteligência.*

*Parecem-me ser meu dever*

*Publicar essas grandes verdades ao mundo...*

*Se não forem praticadas com exatidão, que ninguém se vanglorie*

*De me haver imitado, nem espere obter bom resultado.”*

**Samuel Hahnemann**

## DEDICATÓRIA

**Aos meus pais Marta Maria e João Carlos** pelo apoio incondicional para minha formação, pela vida que me proporcionaram e principalmente pelo sacrifício por uma educação privilegiada que me permitiu chegar até o presente momento...

**Ao meu irmão Heitor Pontes** pela amizade, apoio e incentivo que sempre me fortaleceram.

**E a minha amiga e namorada Renata Maria** pelo incentivo e compreensão, e principalmente pelo amor compartilhado em todos os momentos.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pela oportunidade de estar aqui e conseguir realizar aos poucos cada um dos meus sonhos.

Aos meus pais Marta e João pelos incentivos e apoios.

Ao meu irmão que sempre esteve no meu lado encorajando.

Ao professor Doutor Carlos Eduardo Queiroz de Lima por todo o conhecimento, apoio e orientações repassados com muita sabedoria, dedicação e competência.

As minhas eternas orientadoras Luciana Tavares e Adrya Peres pelos imensos incentivos, apoios e empurrões que me fizeram chegar até aqui.

Ao professor Mestre Gustavo Dimech pela orientação e compreensão.

A todos os professores do curso (Diógenes, Patrícia, Alexandre Onofre, Alexandre e entre outros) que contribuíram para o aperfeiçoamento e incremento de conhecimento para aplicabilidade profissional.

E a todos os colegas de curso pela amizade e troca de conhecimentos profissionais que me serviram muito em meu crescimento pessoal e profissional.

## RESUMO

O câncer de mama hoje ainda é uma das neoplasias malignas que mais causam óbito em mulheres no mundo e a cada ano vem crescendo mais o número de casos. A citologia como ferramenta para a avaliação e triagem de alterações das mamas é de extrema importância, pois é um novo instrumento que vem sendo utilizado nos dias de hoje e com o advento da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) facilitou ainda mais a obtenção de amostras de alterações suspeitas da mama, onde sua principal finalidade é de distinguir alterações benignas de malignas. Objetivo deste trabalho tem como finalidade caracterizar as principais alterações malignas da mama e distinguir-las das alterações benignas bem como caracterizar morfolologicamente cada uma destas alterações e desmistificar suas alterações citológicas. Metodologia: trabalho baseado em revisão de literatura de artigos publicados em várias revistas científica dentre elas a Cancer Cytopathology, Diagnostic Cytology, entre outras. Conclui-se que as características morfológicas que distinguem as alterações benignas e malignas são inúmeras e que podem causar problemas durante a avaliação, pois existem muitas características semelhantes que podem dificultar em um diagnóstico preciso, sendo importante primariamente uma boa amostra e principalmente um olho extremamente treinado para poder distinguir as alterações e melhor poder classificá-las.

Palavras-chave: Câncer de mama, citologia, aspectos citomorfológicos, carcinoma.

## **ABSTRACT**

Breast cancer today is still one of the malignancies that cause more deaths among women worldwide and is growing each year plus the number of cases. Cytology as a tool for assessment and screening of breast changes is of utmost importance because it is a new instrument that is being used today and with the advent of fine needle aspiration (FNA) has further facilitated the achievement of samples of breast abnormalities, where his main purpose is to distinguish benign from malignant. Purpose of this study aimed to characterize the major changes and malignant breast distinguish them from benign and morphologically characterize each of these changes and demystify their cytological changes. Methodology: study based on literature review of articles published in various scientific journals among them the Cancer Cytopathology, Diagnostic Cytology, among others. We conclude that the morphological characteristics that distinguish the benign and malignant lesions are numerous and can cause problems during the evaluation, because there are many similar characteristics that can hamper a precise diagnosis, it is important to a good sample primarily and principally a very trained eye in order to distinguish the changes and be better able to classify them.

Keywords: Breast cancer, cytology, cytomorphological aspects, carcinoma.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>1 A MAMA</b> .....	11
<b>1.1 EXAME CLÍNICO E DETECÇÃO DE LESÃO PALPÁVEL</b> .....	13
<b>1.2 TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DA AMOSTRA DA MAMA</b> .....	13
1.2.1 DESCARGA PAPILAR .....	13
1.2.2 PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF).....	14
<b>2. PRINCIPAIS TÉCNICAS DE COLORAÇÃO</b> .....	16
<b>3 ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES BENIGNAS DA MAMA</b> .....	17
3.1 COMPONENTES NORMAIS DE UM ASPIRADO MAMÁRIO.....	17
3.1.1 <b>Células epiteliais ductais</b> .....	17
3.1.2 <b>Células apócrinas</b> .....	18
3.1.3 <b>Células espumosas ou esponjosas</b> .....	18
3.1.4 <b>Células mioepiteliais</b> .....	19
3.1.5 <b>Fragmentos de tecido estromal</b> .....	20
3.2 ALTERAÇÃO FIBROCÍSTICA.....	21
3.3 DOENÇAS PROLIFERATIVAS DA MAMA .....	22
3.4 FIBRADENOMA (FA) .....	25
3.5 TUMOR FILÓDES (TF) .....	27
3.6 PAPILOMA (LESÃO PAPILAR).....	29
<b>4. ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS DOS CARCINOMAS DA MAMA.....</b>	<b>31</b>
4.1 CARCINOMA DUCTAL .....	33
4.2 CARCINOMA LOBULAR.....	35
4.3 CARCINOMA MUCINOSO .....	37
4.4 CARCINOMA MEDULAR .....	39
4.5 CARCINOMA APÓCRINO .....	40
<b>CONCLUSÃO</b> .....	42
<b>REFERENCIAS</b> .....	43

## INTRODUÇÃO

O segundo tipo de câncer mais freqüente em todo o mundo, e o mais temido pelas mulheres é o câncer de mama, uma neoplasia maligna que a cada ano cresce em números de casos cerca de 22% ao ano tendo ainda hoje uma alta taxa de mortalidade entre as mulheres. Uma neoplasia que além de causar grande impacto social afeta também o lado psicológico mudando a percepção da sexualidade e integridade pessoal da mulher (INCA, 2010).

Em países ocidentais o câncer de mama ainda é uma das maiores causas de mortes de mulheres, afetando não só países em desenvolvimento, mas também países desenvolvidos. Estatísticas feitas pela OMS (Organização Mundial de Saúde) entre as décadas de 60 e 70 mostraram um aumento de 10 vezes na incidência do câncer de mama em mulheres no mundo todo, sendo a cada ano 1.050.000 de novos casos (COSTA, 2004).

No Brasil as taxas de mortalidade pelo câncer de mama ainda continuam altas entre mulheres após os 40 anos e menopausadas, faixa em que se tornam mais predispostas ao surgimento do câncer, pois quando se tem estabelecido o diagnóstico o tumor já se encontra em estágio avançado, sendo muito raro mulheres abaixo de esta faixa etária serem acometidas pelo câncer. Por ano são encontrados cerca de 49.240 novos casos sendo que destes 11.860 mulheres morrem pelo câncer de mama (INCA,2010).

Inúmeros fatores levam ao surgimento do câncer de mama entre os principais estão: histórico de câncer de mama entre as mulheres na família com maior grau de parentesco (primeiro grau), menarca precoce (primeira menstruação), menopausa tardia (maior tempo de reprodutividade), mulheres nulíparas (várias gestações seguidas), múltiparas (vários partos), obesidade, uso de drogas hormonais como estrógenos, câncer de endométrio e ovário, algumas alterações fibrocísticas proliferativas na mama, etc.

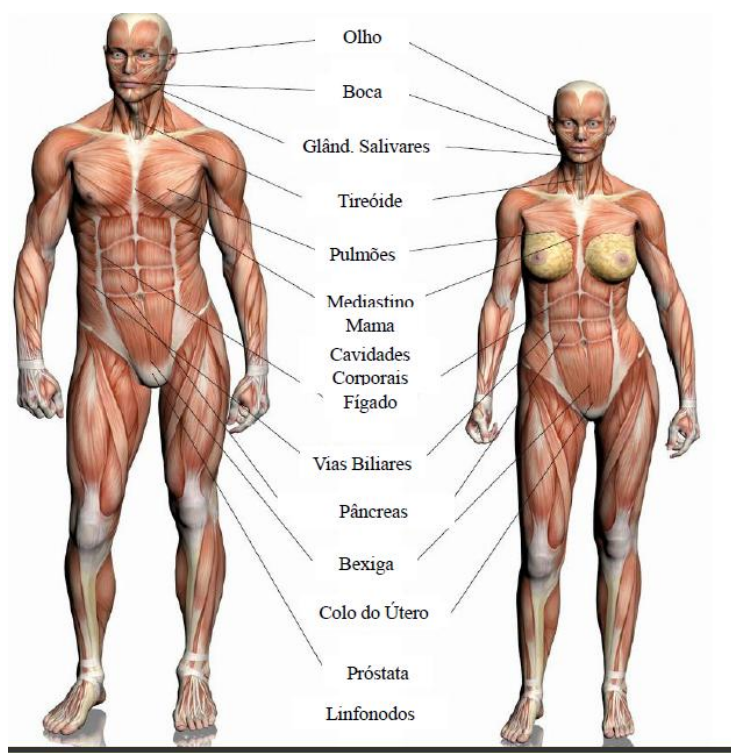
Hoje não existe forma de detecção precoce do câncer de mama, mas sim formas de avaliação para possível detecção mínima ou em estágio inicial do tumor, onde a expectativa de vida aumente consideravelmente; entre elas estão a Ultrassonografia mamária (USG-mamária), Mamografia e a Citologia da Mama, sendo esta última uma importante ferramenta na avaliação das

alterações que acometem a mama, porém não consegue detectar lesões precursoras do câncer, sendo que a citologia da mama tem como características distinguir alterações benignas de alterações malignas.

Assim este estudo tem por objetivo demonstrar os principais tipos de alterações benignas e tumores de mama visando primordialmente caracterizar morfológicamente cada uma destas alterações e distinguir benignidade e malignidade a partir das características citológicas.

## 1 A MAMA

Órgão par que está presente tanto no homem como na mulher. Nos homens a mama possui características rudimentares possuindo somente ductos atrofiados, nas mulheres as estruturas se apresentam mais destacadas. A mama em ambos os sexos anatomicamente se localiza na parede anterior do tórax sobreposta aos músculos peitorais (peitoral maior e serrátil anterior) (Figura 1) (MOORE,1994).



**FIGURA 1.** Posicionamento anatômico da mama no homem e na mulher.  
Fonte: [www.sbgo.org.br](http://www.sbgo.org.br)

A mama possui um sistema de 6 a 12 ductos que se originam no mamilo. O mamilo se encontra na região central da aréola, área fortemente pigmentada, que possui glândulas sudoríparas e sebáceas, o mamilo é uma protuberância recoberta por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, possui um orifício onde os sistemas de ductos se encontram denominado de ductos lactíferos. O eixo central do mamilo é constituído de um tecido conjuntivo denso rico em fibras elásticas e circundado por inúmeras

fibras musculares lisas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004). As ramificações dos ductos levam a unidades glandulares acinares denominadas de lóbulos.

Uma mama normal em seus ductos e lóbulos são formados essencialmente por dois tipos celulares, na sua camada mais inferior temos células contráteis contendo miofilamentos que se localizam sobre a membrana basal chamadas de células mioepiteliais, onde sua função é ajudar já ejeção do leite durante o período de lactação e manter as estruturas e funções normais dos ductos e dos lóbulos da mama. Na camada de revestimento dos ductos e células que formam os lóbulos temos das células luminais ou glandulares, porém as que somente podem produzir o leite encontram-se nos lóbulos (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2010).

O estroma da mama consiste basicamente em um tecido fibroso denso entrelaçado com tecido adiposo (tecido fibroadiposo) estes dois padrões de tecido formam o estroma interlobular.

A mama é um órgão que não é completamente formado no nascimento, sofrendo alterações durante o desenvolvimento da mulher. Na etapa pré-púbere de ambos os sexos os ductos terminam pequenos agrupamentos de lóbulos indefinidos, porém no período da menarca (começo do ciclo menstrual da mulher) os ductos terminais dão origem aos lóbulos e o estroma interlobular ganha mais volume, podendo variar durante as etapas do ciclo menstrual da mulher. Somente no período gestacional a mama adquire seu padrão morfológico e funcional completo, onde ocorre um aumento do volume e tamanho dos lóbulos e diminuição do estroma adjacente, para que ocorra a produção do leite. Após o nascimento os lóbulos produzem o colostro (leite rico em proteínas) que logo muda para leite propriamente dito (rico em gordura e carboidratos), mas ele não só fornece nutriente, o leite pode carregar imunoglobulinas (anticorpos) que ajudam no aumento da defesa dos lactentes (GUYTON, 2005).

Logo após o término da lactação os lóbulos mamários regridem (atrofiam) levando a mama ao tamanho normal antes do período gestacional. Na idade avançada os conjuntos de lóbulos começam a desaparecer sendo a

mama composta quase que essencialmente por células ductais, lembrando um padrão morfológico da mama masculina.

## 1.1 EXAME CLÍNICO E DETECÇÃO DE LESÃO PALPÁVEL

O exame clínico da mama é fundamental para à análise propedêutica e posteriormente o tratamento da lesão seja ela maligna ou benigna. O exame pode ser feito pela própria mulher, durante e após o banho ela deve palpar as mamas em todas as regiões e abaixo das axilas, neste momento caso seja detectado alguma alteração ou nodulação que cause algum desconforto ou aumento de uma região da mama a mulher deve procurar o médico ginecologista ou mastologista para proceder a uma análise mais detalhada. A continuidade da pesquisa clínica será composta pela solicitação de exames complementares (USG-mamária, exames laboratoriais, punção, entre outras) (COSTA, 2004).

Se houver lesões suspeitas (nódulos, cistos) deve-se proceder a uma avaliação citológica por meio de duas técnicas que serão descritas a seguir.

## 1.2 TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DA AMOSTRA DA MAMA

Na prática clínica existem dois tipos de obtenção de amostras da mama para avaliações de supostas alterações malignas entre elas temos a descarga papilar e a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Estas técnicas podem mostrar uma variedade de alterações da mama que vão desde alterações inflamatórias ao câncer.

### 1.2.1 Descarga papilar

Com exceção do período de lactação e pós lactação não é comum a descarga de secreções. As secreções mamilares podem estar associada a 3 fatores: Ectasia dos ductos (acúmulo de líquidos), distúrbios hormonais e carcinoma dos ductos. A avaliação citológica de uma descarga do mamilo é utilizada

quando o paciente não tem anormalidades na mamografia ou nódulos palpáveis. A sensibilidade deste procedimento varia entre 41% a 60%, desta forma não é útil para avaliação de carcinomas da mama (CIBAS; DUCATMAN, 2010).

A retirada do material se dá por massagens realizadas em torno do mamilo em seguida comprimi-se suavemente do bico do mamilo até a secreção sair pelo ducto do mamilo, neste momento uma gota da secreção é colocado em uma lâmina e fixado em álcool ou por fixação em spray, por fim então elas deverão ser coradas.

Geralmente a descarga tem caráter inflamatório, mas podem ser devido a processos malignos, possuem 4 aspectos visuais: leitoso, seroso, sanguinolento e purulento. As principais características citomorfológicas das secreções mamilares é a escassez celular, pode haver a presença de células espumosas (macrófagos) e algumas células ductais podendo estar em arranjos tridimensionais com leve anisonucleose (alteração na variação do tamanho do núcleo), leucócitos e hemácias (CIBAS; DUCATMAN, 2010).

### **1.2.2 Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)**

A PAAF é uma das técnicas mais utilizadas hoje em dia para obtenção de amostras de nódulos e alterações palpáveis em quase todos os órgãos do corpo. Foi utilizada pela primeira vez em 1930 por Martin e Ellis e por Stewart no Memorial Hospital, seguida no final de 1940 e início dos anos 1950 por Adair e Godwin (BIBBO; WILBUR, 2010). A importância da PAAF na avaliação de nódulos palpáveis, cistos e algumas anormalidades não palpáveis da mama é de extrema importância pois diminui o uso excessivo de biópsias cirúrgicas sem abrir mão da detecção precoce (CIBAS; DUCATMAN, 2010).

Existem inúmeras vantagens com o advento da PAAF descrito por (BIBBO; WILBUR, 2010) e (MASOOD, 1999), entre elas temos:

- Função de triagem (custo-benefício) no tratamento de nódulos;
- Permite diagnóstico rápido e preciso;
- Distingue alterações císticas de tumores sólidos

- Reavaliação do órgão estudado após terapêutica;
- Análises complementares (imunocitoquímica, citometria de DNA, testes moleculares)

O procedimento da punção pode ocorrer associado a análises de imagens (Ultrassonografia, mamografia), quando o nódulo ou cisto é localizado um dispositivo (semelhante a uma pistola de ar) que contém uma agulha fina é introduzido na lesão, neste dispositivo é realizada uma pressão negativa ao puxar o êmbolo, move-se a agulha para frente e para trás no local da lesão e o êmbolo é deixado ainda em pressão negativa e depois liberado, após esta etapa a agulha é retirada do paciente, destaca-se a agulha do dispositivo e o ar é puxado para dentro da seringa, depois se coloca novamente a agulha e o material é despejado em lâminas de vidro que depois desta etapa partem para a fixação e coloração, posteriormente o material será analisado (Figura 2).

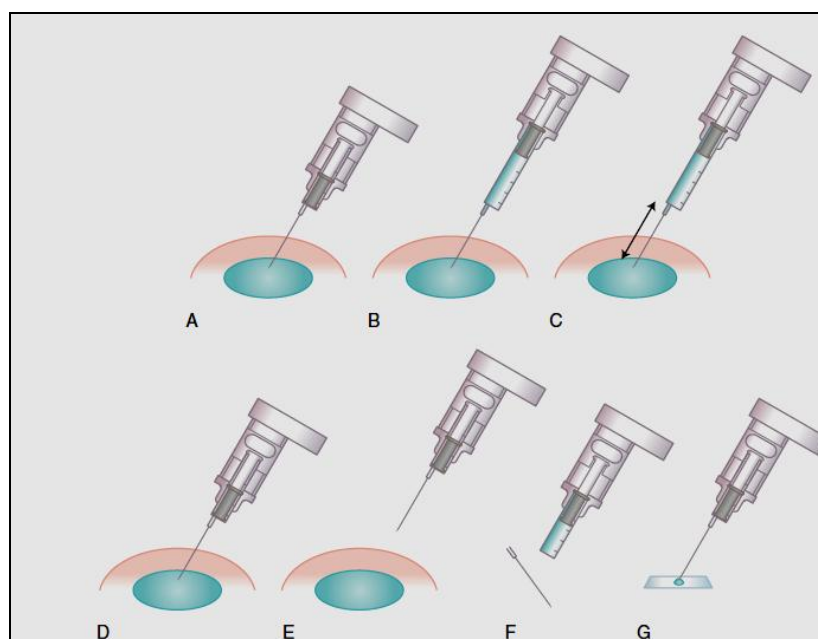


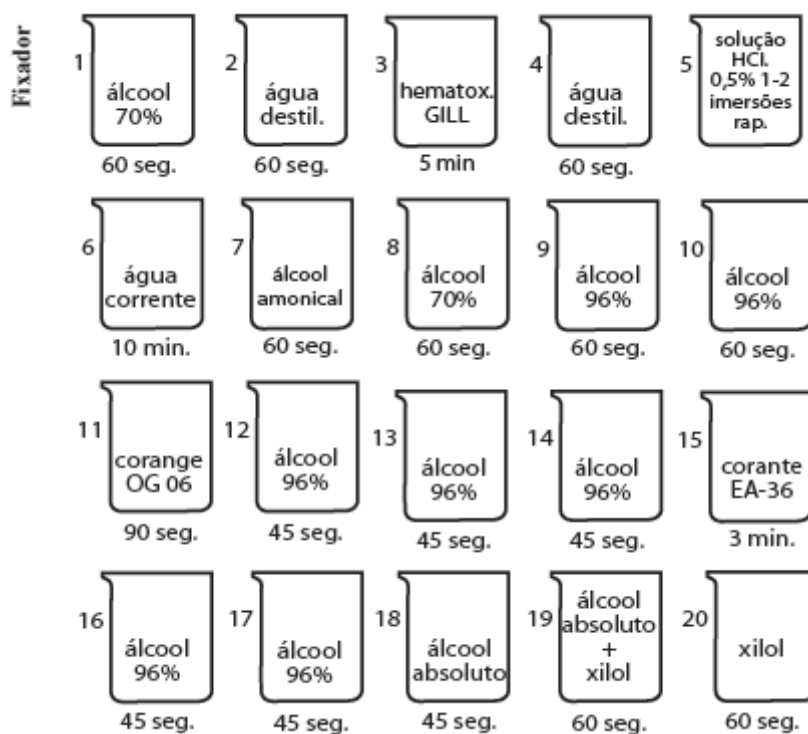
FIGURA 2. Representação do procedimento de punção de nódulos palpáveis da mama pela punção aspirativa por agulha fina, A, agulha inserida na lesão. B, pressão negativa realizada. C, agulha é levemente movimentada em sentido de “vai e vem”. D, pressão negativa é desfeita. E, retirada da agulha no local da lesão. F e G, procedimento de preparação da lâmina citológica.

Fonte: CIBAS, 2010.

## 2 PRINCIPAIS TÉCNICAS DE COLORAÇÃO

Dentre as várias técnicas de coloração uma das mais utilizadas é a Técnica de Papanicolau, pela sua variedade de corar inúmeras estruturas citoplasmáticas e nucleares, outro corante muito usado é o May-Grunwald-Giemsa (MGG) hoje muito utilizado na confecção de lâminas hematológicas e mielograma. Outros corantes também são utilizados, porém em menor frequência, como o Romanovisky, Diff-Quik, entre outros.

Na utilização do corante de Papanicolaou não há variação no tempo em que o material deva passar pelas baterias de corantes, pode-se neste caso utilizar o mesmo tempo que é usado na preparação de lâminas cérvico-vaginais, somente variando se ocorreu fixação em spray ou em álcool (Figura 3). A utilização do MGG pode variar dependendo das quantidades de filtragens do corante e da concentração em que o mesmo é preparado, sendo que para utilização deste corante se faz necessária a fixação ao ar da lâmina.



**FIGURA 3** – Esquema do principal método de coloração pelo Papanicolau após a fixação do material a ser analisado.

Fonte: Informativo técnico de procedimentos de coloração DOLES

### **3 ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES BENIGNAS DA MAMA**

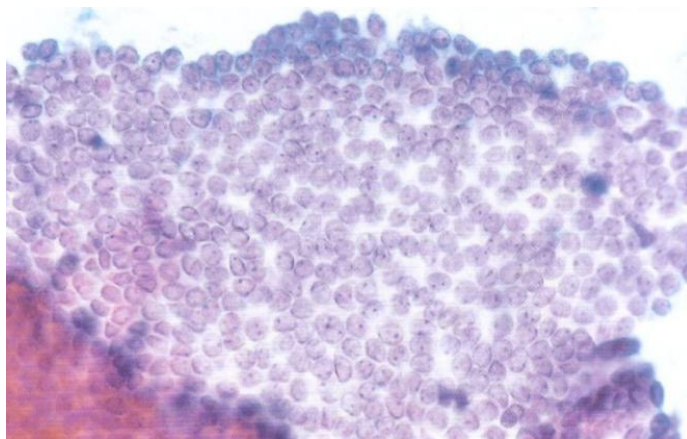
Como foi descrito anteriormente a importância da citologia na avaliação de inúmeras alterações na mama é de extrema importância para distinguir condições benignas de alterações malignas. Existe um conjunto de características que auxiliam na distinção entre estas alterações, em seguida serão descritas as principais alterações benignas da mama para melhor compreendermos cada alteração e as inúmeras variedades e similaridades de conjuntos celulares que podem compor cada uma delas.

#### **3.1 COMPONENTES NORMAIS DE UM ASPIRADO MAMÁRIO**

Dentre a grande variedade de tipos celulares que compõem a mama normal como já foi descrito, em aspirados citológicos por agulha fina as principais células são:

##### **3.1.1 Células epiteliais ductais:**

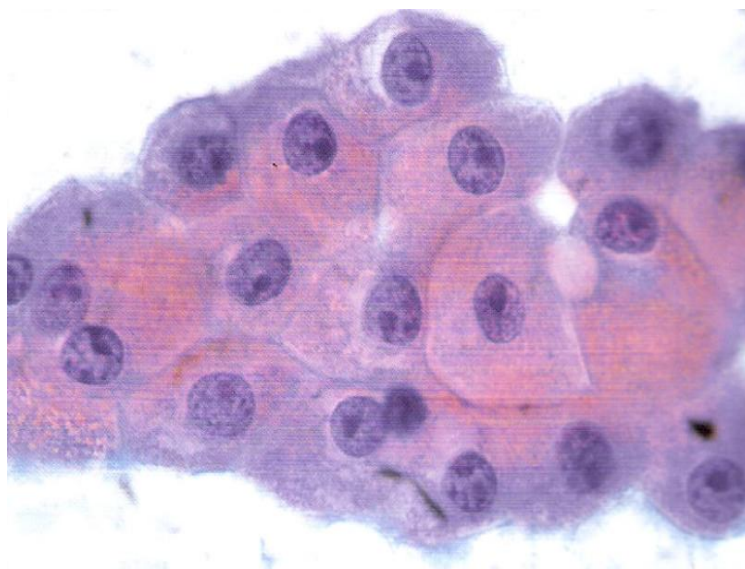
Presentes em grupamentos de células coesas de forma cubóide, pouco citoplasma cianofílico ou basofílicos, núcleos uniformes de formato esféricos ou ovais, a coesão destas células é um fator primordial para distinguir alterações benignas de malignas (MCKEE, 2001).



**Figura 4** - Grande folheto de células epiteliais ductais com núcleos ovais, observar a coesividade entre as células.  
Fonte: MCKEE, G.T., 2001.

### 3.1.2 Células apócrinas

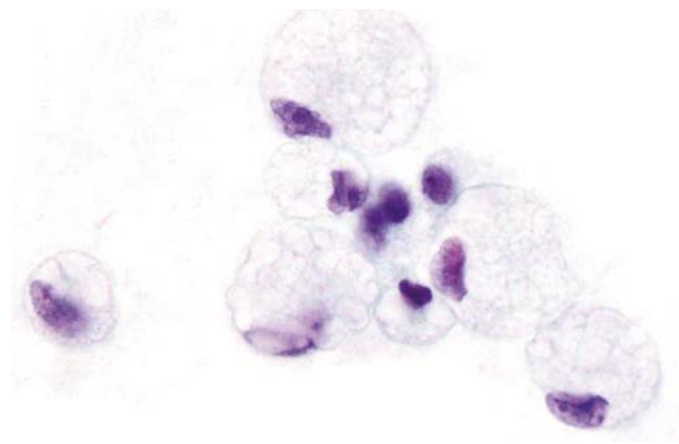
Células de formato pleomórfico com citoplasma abundante e granular podendo apresentar-se rosáceo ou vermelho pelo Papanicolaou, núcleo volumoso com nucléolo proeminente e eosinofílicos e estão dispostos em lençóis, raramente encontram-se isoladas, são células metaplásicas dos ductos mamários que se assemelham as células das glândulas sudoríparas do tecido conjuntivo; (MCKEE, 2001).



**Figura 5** - Pequeno agrupamento de células apócrinas, pode-se notar a presença da granulação rosácea no citoplasma e a presença dos macronúcleolos.  
Fonte: MCKEE, G.T. 2001.

### 3.1.3 Células espumosas ou esponjosas:

São macrófagos com citoplasma delicado e vacuolizado e núcleo excêntrico e irregular que desempenham seu papel no processo de defesa e remoção de produtos degradados (Figura 6);

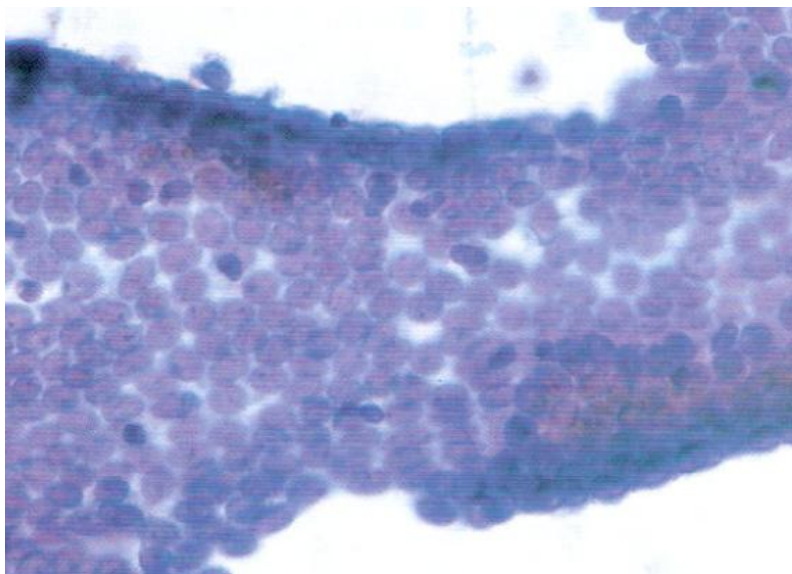


**Figura 6** – Células espumosas (macrófagos) em uma punção da mama, note a intensa vacuolização do citoplasma.

Fonte: CIBAS, Edmund S.; DUCATMAN, Barbara S. (2010. 537 p.).

### 3.1.4 Células mioepiteliais:

Uma importante célula que mostra integridade tecidual, em aspirados é um marcador de benignidade sempre presente por entre os folhetos de células epiteliais ductais na forma de pequenos núcleos hiper cromáticos e fusiformes de citoplasma pouco visível, quando não estão junto com as células ductais podem ser encontradas isoladas como núcleos levemente alongados com escassez citoplasmática, denominados de núcleos desnudos bipolares (MCKEE, 2001).



**Figura 7** – Agrupamento coeso de células ductais, acima das células ductais podemos encontrar núcleos menos excêntricos, porém mais condensados estes núcleos são das células mioepiteliais. Fonte: MCKEE, G.T. Citopatologia. São Paulo:Artes Médicas, 2001.

### 3.1.5 Fragmentos de tecido estromal

Também chamado de tecido fibroadiposo composto por grandes fragmentos de estroma com pequenos núcleos de células vistos por entre a grande quantidade de fibras protéicas dispersas coradas pela eosina e hematoxilina, podendo ser vistos células do tecido adiposo (adipócitos, lipócitos) com núcleos deslocados para a periferia e citoplasma claro com um grande vacúolo (MCKEE, 2001) (Figura 8<sup>a</sup> e 8B).

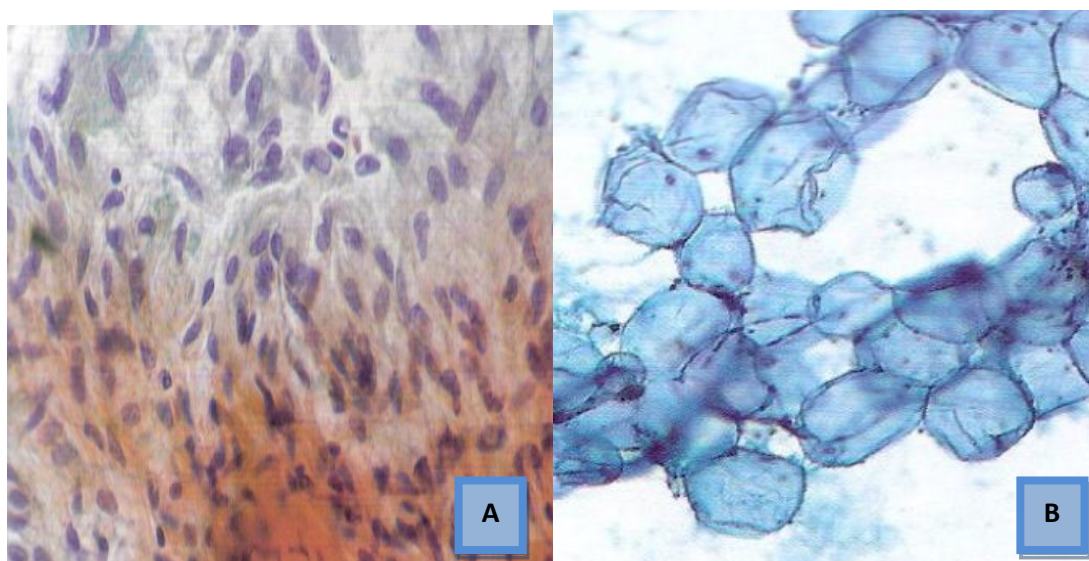


Figura 8 – **A**, Fragmento de estroma com numerosas células fusiformes, **B**, pequeno fragmento de tecido adiposo.  
Fonte: MCKEE, G.T. (2001)

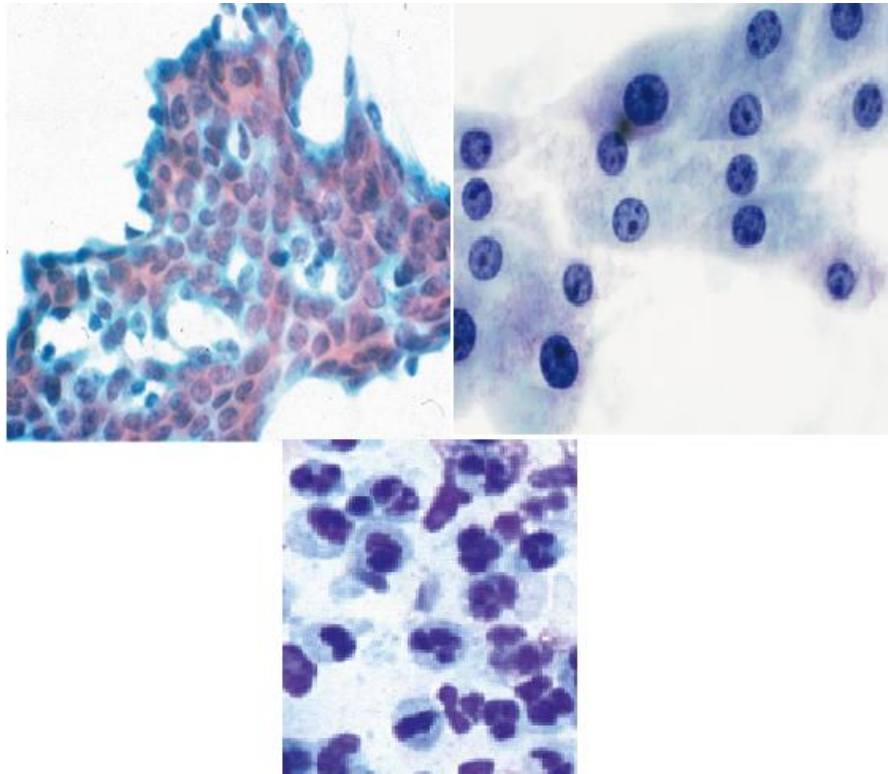
## 3.2 ALTERAÇÃO FIBROCÍSTICA

Consiste na forma mais comum de modificação funcional da mama que se caracteriza pela formação de vários cistos tornando ma mama um pouco mais rígida, geralmente acometem mulheres entre 30 a 40 anos e pode acometer uma área focal ou ser bilateral. Não se sabe ao certo o que leva a formação destes cistos, influencias hormonal podem estar ligadas a eles (TAFURI; GOBBI, 2005).

No Brasil cerca de 60% das mulheres que buscam orientação médica possuem cistos (que podem variar de tamanho) com celularidade limitada, devido à natureza fibrótica da alteração.

As principais características citológicas segundo (FROST et al., 1997):

- Infiltrado inflamatório (presença de polimorfonucleares, células espumosas e linfócitos);
- Celularidade moderada;
- Presença de células apócrinas;
- Pequenos agrupamentos de células epiteliais;



**Figura 9** - Neste esquema mostramos na parte superior direita uma grande quantidade de células ductais coesas ao lado esquerdo no canto superior a metaplasia apócrina (células apócrinas) e na parte inferior presença de leucócitos, todos estes componentes estão presentes nas alterações fibrocísticas.

Fonte: TAFURI, L. S, 2005

### 3.3 DOENÇAS PROLIFERATIVAS DA MAMA

Freqüentemente muitas alterações fibrocísticas são acompanhadas de alterações proliferativas dos mais variados tipos (FROST et al., 2000). Este grupo de alterações benignas da mama varia de acordo com a quantidade de células e seu grau de atipia.

Este espectro de lesões compreende duas lesões proliferativas: lesão proliferativa sem atipia (denominada de hiperplasia ductal “usual”) e lesão proliferativa com atipia (denominada de hiperplasia ductal atípica ou ADH) (FROST et al., 1997).

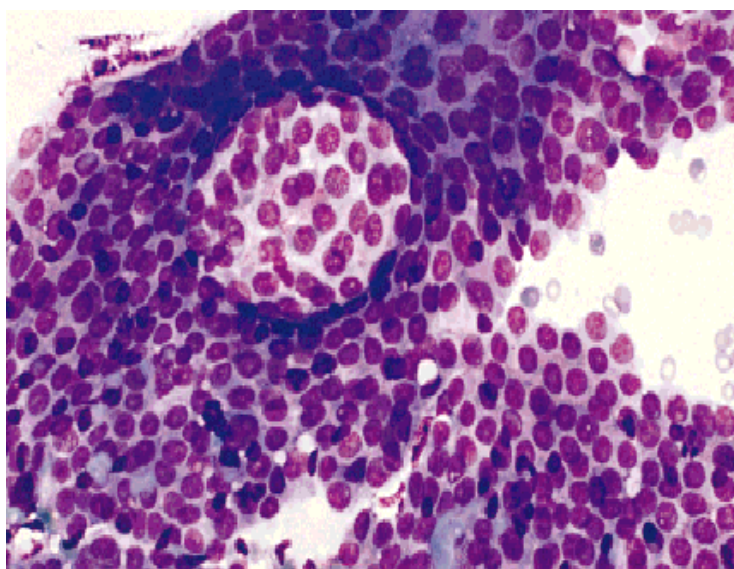
No entanto a ADH dificulta o diagnóstico do carcinoma ductal pelo padrão celular ser muito semelhante. Muitos trabalhos tentaram combinar alterações arquiteturais com conjunto de outras alterações morfológicas (ZHAO et al., 2009).

Em geral aspirados de lesões proliferativas possui um grande volume de agrupamentos coesos de células ductais com presença de raros núcleos nus, podendo apresentar fragmentos estromais, células espumosas e leucócitos.

A difícil distinção se dá pela similaridade da presença de vários tipos celulares que são comuns em outras alterações benignas como fibroadenoma e tumor filóides (KANHOUSH et al., 2004).

Principais características da lesão proliferativa benigna sem atipia:

- Agrupamentos de células ductais com pequena sobreposição nuclear;
- Cromatina fina e regularmente distribuída;
- Presença de núcleos desnudos bipolares (marcador de benignidade).



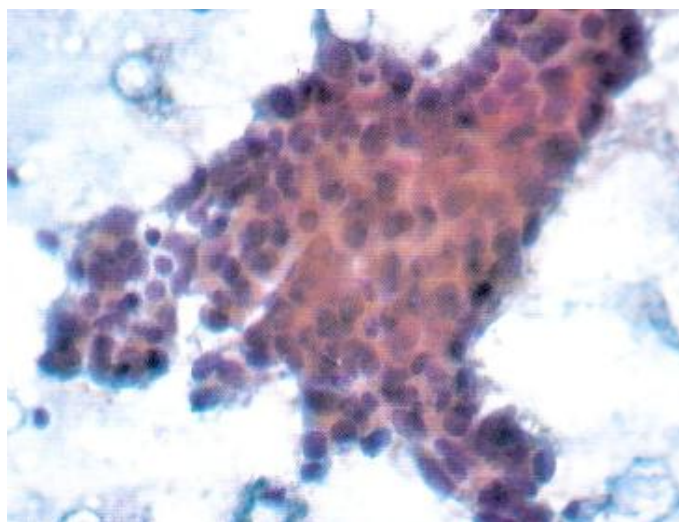
**Figura 10** – Observe a grande quantidade de células ductais coesas com presença das células mioepiteliais (núcleos mais condensados), esta presença única de uma grande quantidade de agrupamentos de células caracteriza a Hiperplasia ductal sem atipia.

Fonte: FROST, Andra R. *et al.* (1997, p.22).

Porém a ADH é uma alteração que pode se assimilar ao carcinoma ductal *in situ* da mama pelo padrão de hiperplasia de células ductais em arranjos sem polaridade. Têm sido relatadas em vários estudos inúmeras correlações com o ADH no desenvolvimento do carcinoma ductal, hoje sendo que a citologia por si só não é uma ferramenta confiável para a confirmação da ADH, necessitando do auxílio do procedimento histopatológico para confirmação (SIDWAY et. al, 1998).

Principais características da lesão proliferativa benigna com atipia (ADH):

- Grandes agrupamentos de células ductais com intensa sobreposição nuclear;
- Espaços celulares irregulares;
- Cromatina nuclear de aspecto grosseiro com presença de nucléolo proeminente;
- Presença de células atípicas isoladas.
- Figura 11



**Figura 11** – grupo de células ductais com sobreposição, existem uma discreta alteração no tamanho entre os núcleos de cada células (atipia) com variação também na coloração dos núcleos.  
Fonte: FROST, Andra R. *et al.* (1997, p.22).

Em ambas as lesões proliferativas pode haver células mioepiteliais, sendo que há uma dificuldade na identificação da mesma pela intensa sobreposição.

A citologia é um instrumento muito subjetivo na avaliação das doenças fibrocísticas proliferativas pois quando houver dúvida quanto a presença de atipia a realização da biópsia deve ser feita para confirmar alguma suspeita de possível malignidade (SIMSIR, CANGIARELLA, 2001).

### 3.4 FIBROADENOMA (FA)

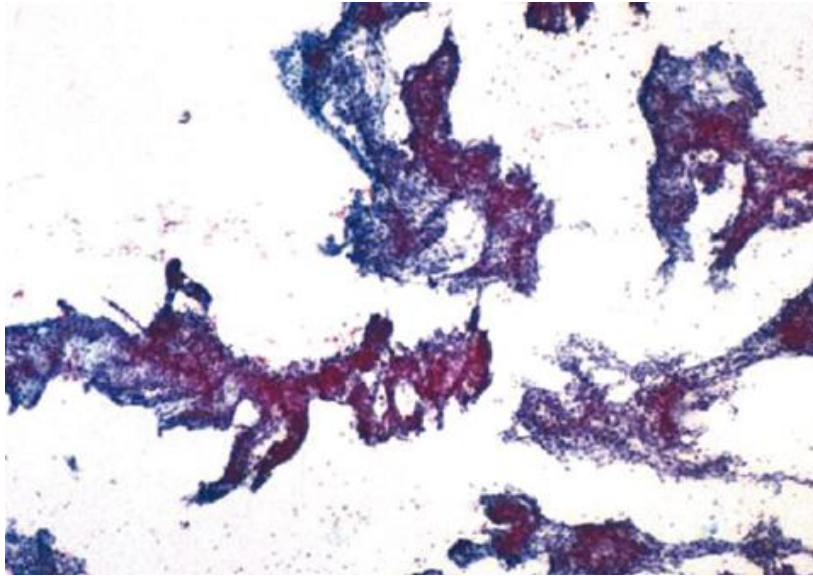
Entre os tumores benignos da mama, o fibroadenoma é o mais freqüente na população feminina em todas as faixas etárias, porém ela é mais presente entre os 15 - 35 anos (CALADO; LIMA, 2004).

Nos últimos anos muitos estudos têm sido realizados para explicar o aparecimento do fibroadenoma, que esta classificada como um tumor de proliferação epitelial e estromal de crescimento desorganizado podendo ser estimulado por elevações hormonais (TOBIAS, 1999).

Clinicamente o crescimento do FA é lento podendo atingir mais de 3 cm de diâmetro, a maioria é encontrado pela USG-mama, sendo que sua especificidade na classificação do tumor é baixa precisando de outros parâmetros diagnósticos (CALADO; LIMA, 2004).

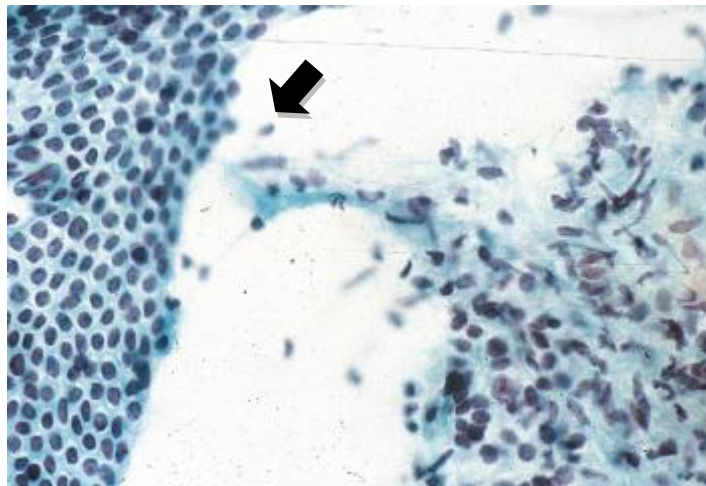
Principais características do Fibroadenoma (ESTEVÃO et al., 2007):

- Grandes agrupamentos de células ductais com presença de mioepiteliais sobre os folhetos;
- Ramificações na forma de projeções;
- Presença de núcleos desnudos bipolares;
- Presença de fragmentos estromais;
- Rara presença de células espumosas e apócrinas;
- Pode haver atipias, levando a um diagnóstico falso-positivo a outras alterações como ADH.
- Figuras 12, 13 e 14



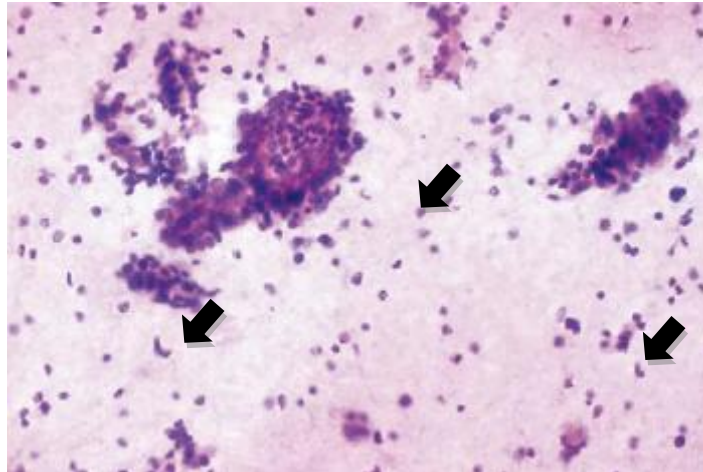
**Figura 12** – Foto em menor aumento mostrando grande fragmentos de células ductais com tecido fibroso.

Fonte: CIBAS, Edmund S.; DUCATMAN, (2010. 537 p.)



**Figura 13** – Foto em maior aumento mostrando a esquerda as células ductais e a direita o tecido estromal, na seta negra podemos observar um núcleo desnudo bipolar, uma importante característica que determina benignidade.

Fonte: BIBBO, Marluce; WILBUR, David C, (2010. 1105 p).



**Figura 14** – Nesta micrografia mostramos inúmeros núcleos desnudos bipolares (setas) dispersos pelo fundo protéico do estroma.  
 Fonte: SIMSIR A, WAISMAN J, CANGIARELLA J. (2001, p.278).

Segundo Nazário et al. (2007), citologistas inexperientes confundem o FA com outro tumor benigno da mama o tumor Filódes pelas características celulares muito similares.

### 3.5 TUMOR FILÓDES (TF)

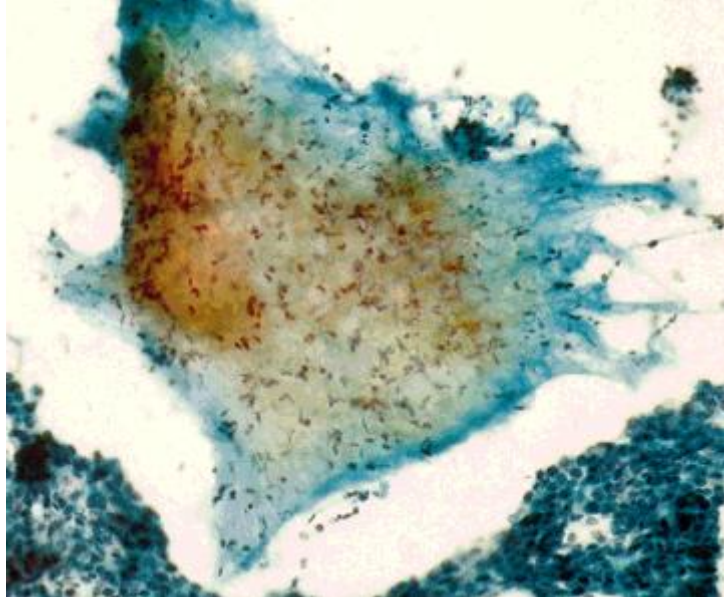
Semelhante ao fibroadenoma o tumor filódes é tumor benigno da mama em que seu componente celular mais abundante é a presença maciça de fragmentos estromais. Geralmente apresenta-se como um nódulo móvel e pode variar de tamanho, sempre maior que o FA e de crescimento rápido, a faixa etária mais atingida por esta neoplasia benigna são mulheres acima dos 40 anos (KRISHNAMURTHY et al., 2005).

O tumor filódes é na verdade um cistossarcoma (tumor de origem estromal), porém existe uma variação desta neoplasia que é de origem maligna e muito rara, devido à expansão mal definida do estroma e presença de numerosas células atípicas derivadas do estroma (SHIMIZU et. Al, 1994).

Principais características do Fibroadenoma (CIBAS; DUCATMAN, 2010):

- Mesmo padrão celular do FA, porém com maior presença de componentes estromais;
- Presença de figuras de mitoses atípicas (esta favorece a neoplasia benigna);

- Presença de células atípicas ductais;
- Presença de células fusiformes;
- Figuras 15 e 16



**Figura 15** – presença maciça de um fragmento estromal no centro da imagem e na parte inferior um pequeno fragmento de tecido epitelial intacto. Observe a semelhança com o Fibroadenoma, os mesmo componentes celulares, porém a presença maior do tecido fibroso caracteriza esta alteração.  
Fonte: KRISHNAMURTHY, Savitri et al. (2005, p.342).

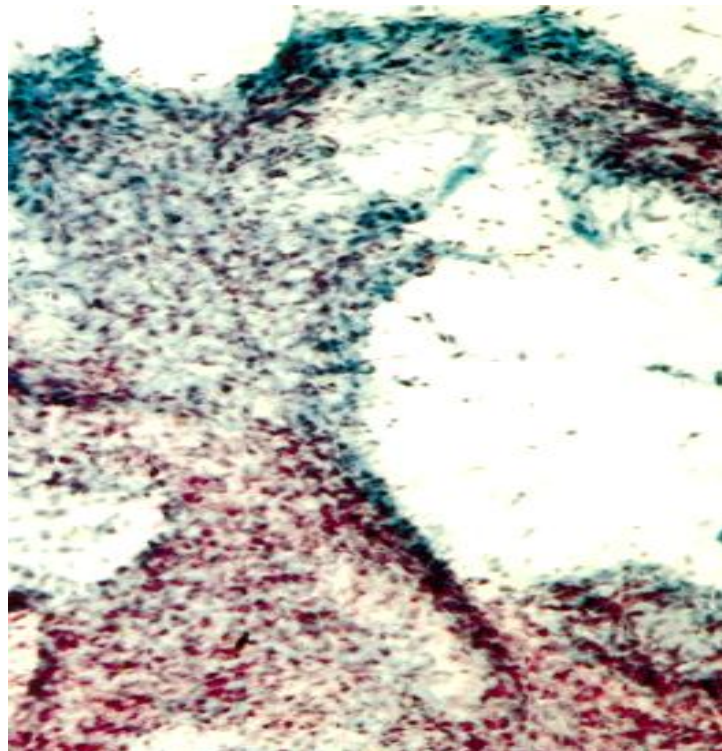


Figura 16 – nesta ilustração mostramos uma grande quantidade de um fragmento estromal, componente mais abundante no tumor Filódes.  
Fonte: KRISHNAMURTHY, Savitri et al. (2005, p.342).

### 3.6 PAPILOMA (LESÃO PAPILAR)

Uma neoplasia benigna da mama mais comum dos ductos lactíferos subareolar, geralmente solitários, porém podem acometer outras regiões da mama. Como o Tumor filódes, o papiloma também tem uma variação maligna denominada de carcinoma papilar, este tumor maligno possui uma freqüência de 1 a 2% dos carcinomas que acometem a mama (MICHAEL; BUSCHMANN, 2002).

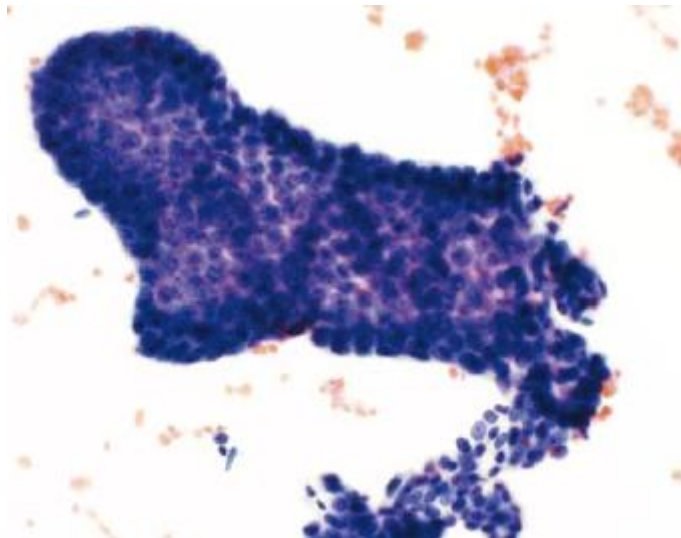
Este tumor solitário atinge mulheres com mais freqüência entre os 40 a 60 anos, sua característica principal é uma secreção sanguinolenta e serosa que escoia espontaneamente pelo mamilo, sendo a descarga papilar uma forma primária de avaliação deste tumor, pois a presença de papilas (projeções papilares) é uma marca morfológica deste tumor.

Sua diferenciação entre benigno e maligno é muito complexa segundo autores, sendo uma vez positivo ou negativo para malignidade difícil o melhor diagnóstico a ser dado é “lesão papilar”, este resultado pode ou não ser acompanhado de favorecendo benignidade ou malignidade.

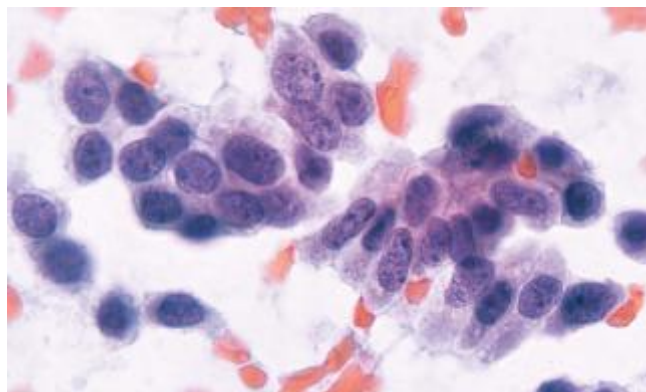
Diferenças citológicas entre neoplasia papilar benigna e maligna segundo Simsir et al. (2003):

- Ambas possuem moderada e alta celularidade;
- Favorecendo benignidade possui agrupamentos tridimensionais de papilas com lençóis de células mioepiteliais;
- Favorecendo malignidade possui agrupamentos de células em túbulos com ausência ou escassez de células mioepiteliais;
- Figuras de células atípicas estão presentes em ambas sempre nos arranjos papilares, porém uma única característica favorece mais a malignidade que é a presença de células isolada atípica por fora das papilas;

- Presença de sangue, leucócitos e células espumosas com ausência de células metaplásicas apócrinas;
- Figuras 17 e 18



**Figura 17** – agrupamento tridimensional de uma papila com células ductais com ausência de células mioepiteliais note que há certa alteração nos núcleos, porém esta imagem favorece mais ao Papiloma excluindo malignidade pela ausência das células isoladas atípicas.  
Fonte: MICHAEL, Claire W.; BUSCHMANN, Bruce (2002, p.92).



**Figura 18** – nesta micrografia mostramos um pequeno grupo isolado de células ductais que estão isoladas de um agrupamento de papilas com certa atipia nos núcleos.  
Fonte: MICHAEL, Claire W.; BUSCHMANN, Bruce (2002, p.92).

#### 4 ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS DOS CARCINOMAS DA MAMA

O carcinoma da mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres de todo o mundo, sendo a maior causa de mortes em todo o mundo (LU et al., 2002). Os carcinomas da mama são muito variáveis, existe 5 tipos distintos mais comuns de neoplasias malignas na mama. Eles possuem inúmeras características que os classificam de acordo com cada elemento que compõem o tumor, os tipos mais comuns de carcinomas são (OMS, 2010):

- Carcinoma ductal (85%)
- Carcinoma lobular (8%)
- Carcinoma medular (3%)
- Carcinoma colóide (mucinoso) (2%)
- Carcinoma apócrino (1%)

Não se sabe ao certo os fatores que levam ao desenvolvimento do câncer da mama, existem inúmeros vários fatores de risco que levam a sua gênese e entre eles temos: multiparidade e idade avançada no nascimento do primeiro filho, uso prolongado de contraceptivos orais, histórico familiar de doenças da mama, entre outros fatores. As mulheres com mais de 30 anos estão sobre maior risco (parte da vida em que se aumentam as chances de desenvolver o câncer), porém ele pode aparecer em qualquer fase da vida da mulher (DAWSON et al., 1998).

Estudos genéticos provam expressões anormais de proteínas como a p53, Bcl-2, levam ao surgimento de neoplasias da mama, este fato tem sido motivo de grande estudo da origem dos tumores mamários (MENDRINOS et al., 2005).

Existem diversas características citológicas que definem o melhor diagnóstico de malignidade, sempre comparando com os critérios de benignidade para ter como base o conjunto de alterações que caracterizam o subtipo específico da neoplasia, as principais características são descritas e comparadas aos critérios de benignidade na tabela 1 a seguir.

CARACTERÍSTICAS	BENIGNO	MALIGNO
Celularidade	Esparsa	Celular
Coesividade celular	Coesiva	Perda de coesão
Tamanho de núcleo	Igual diâmetro de eritrócito	Usualmente maior
Uniformidade celular	Monomórfica	Pleomórfica
Nucléolo	Pequeno ou invisível	No geral anormal
Limite nuclear	Liso	Irregular
Padrão de cromatina	Vesicular	Anormal
Mitoses	Raras, mas normais	Anormais
Necrose	Ausente	Pode estar presente
Células mioepiteliais	Muitas	Raras
Células apócrinas	Muitas	Raras
Macrófagos esponjosos	Comuns	Podem estar presentes
Inclusão intranuclear	Rara	Pode estar presente
Cálcio	Não é comum	Pode estar presente

**Tabela 1** – principais características que distinguem os tumores benignos dos malignos.

Fonte: MCKEE, G.T. (2001).

A alta celularidade é uma característica comum de qualquer neoplasia, porém pode haver alguns tumores na mama hipocelulares (carcinoma células apócrino), outro fator como a presença de células isoladas atípicas favorece a um diagnóstico de malignidade, pois presenças de agrupamentos celulares significam que há integralidade do epitélio.

Alterações no volume celular e tamanho do núcleo também é um ponto crítico na avaliação citológica, o tamanho normal de um núcleo de uma célula ductal não deve exceder duas vezes o tamanho de uma hemácia integra aumento do volume nuclear seguido de distribuição anormal de cromatina, hiperchromasia, discariose (irregularidade da membrana nuclear) e presença de macronucléolos eosinofílicos são características muito importantes na avaliação morfológica de um carcinoma.

Embora muitos tumores possuam padrões monomórficos, o pleomorfismo celular é outro ponto importante na distinção entre benignidade e

carcinomas, outro ponto importante é a necrose tecidual, já que ocorre destruição do tecido ao redor do tumor, figuras de mitoses anormais podem ser encontradas e um marco muito importante é a ausência de células mioepiteliais (importante marcador de benignidade) (REIS-FILHO et al., 2003).

A seguir serão descritos os principais tumores da mama com suas respectivas características citológicas as quais os definem.

#### 4.1 CARCINOMA DUCTAL

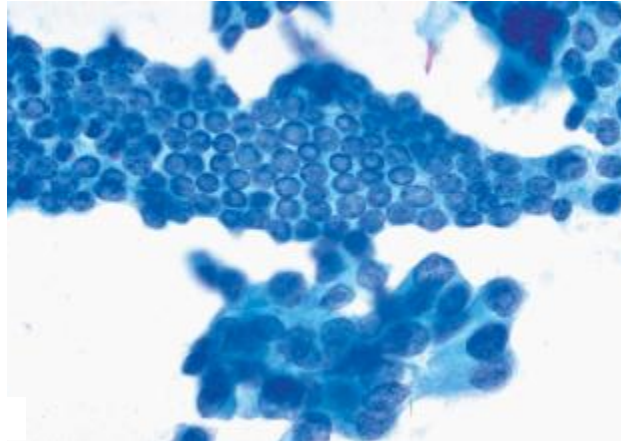
O carcinoma ductal invasivo é o mais comum entre os tumores malignos da mama sendo responsável por cerca de mais de 88% de todos os cânceres que acometem a mama (DAWSON et al., 1998). Em geral o tumor é sólido e bem visível na mamografia e ultrassonografia, um tumor geralmente unilateral e podem ser subdivididos em dois tipos: Carcinoma ductal *in situ* e carcinoma ductal invasor.

Ambos se distinguem somente pela característica que o carcinoma ductal *in situ* restringe-se aos ductos mamários sem haver penetração no tecido conjuntivo adjacente, já o carcinoma ductal invasor rompe a membrana basal e se infiltra no tecido conjuntivo (SAUER et al., 2005).

O diagnóstico citológico se baseia nas características arquiteturais e no padrão de alta celularidade, sendo bem marcante a presença de células isoladas.

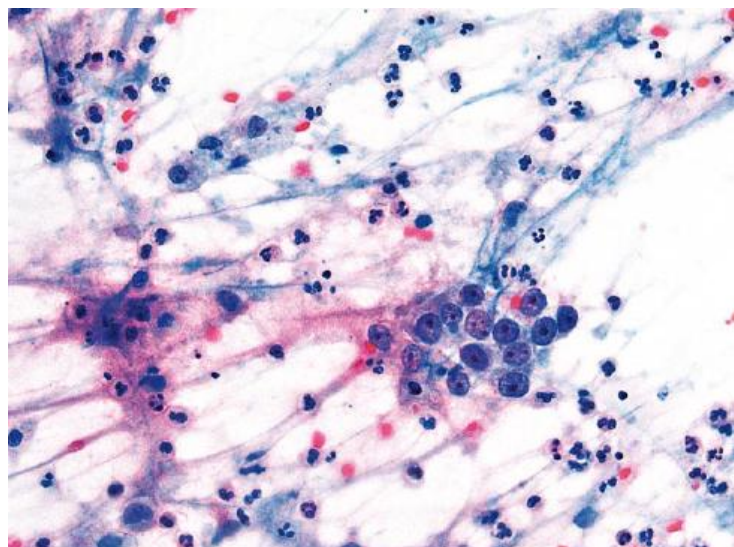
Principais características do carcinoma ductal (LU et al., 2002):

- Hipercelularidade;
- Presença de agrupamentos pouco coesos com células atípicas isoladas, formado cachos tridimensionais em agrupamentos sinciciais ou padrão acinar;
- Núcleo excêntrico, hipercromático, irregulares, com cromatina fina ou grosseira, e variação do tamanho do núcleo;
- Nucléolo proeminente variando de tamanho e quase sempre irregular;
- O fundo da lâmina pode estar limpo, porém podem ser encontrados células inflamatórias, sangue e detritos celulares;
- Figuras 19 e 20



**Figura 19** – Observe o grande grupo de células ductais (hipercelularidade) na parte inferior mostramos um grupo de células com aumento do volume dos núcleos e com hiper Cromasia e nucléolos proeminentes.

Fonte: LU, Di et al. (2002 p.294).



**Figura 20** – Esta é uma imagem característica das inúmeras alterações que estão presentes no carcinoma ductal, aumento do volume dos núcleos, intensa hiper Cromasia, e principalmente células que estão dispersas dos agrupamentos de células ductais (perda da coesividade), nucléolos demarcados e o fundo necrótico.

Fonte: MENDRINOS, Savvas et al. (2005, p.178).

A ausência de células mioepiteliais, núcleos desnudos bipolares são uma marca importante no auxílio da confirmação citológica do carcinoma ductal, porém a ausência de células mioepiteliais em algumas outras alterações como tumor filóides e papilomas podem dificultar o diagnóstico.

Segundo Lu *et al.* (2002) outra característica muito importante é a perda de polaridade e amoldamento das células malignas, uma característica comum em vários tipos de tumores.

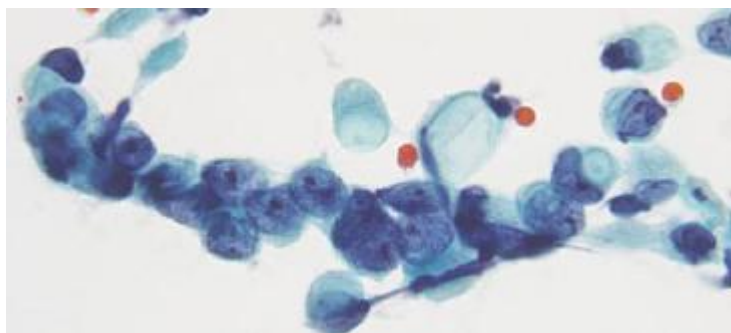
#### 4.2 CARCINOMA LOBULAR

Tumor que corresponde a cerca de 3 a 15% dos casos de câncer da mama, sendo o mais freqüente depois do carcinoma ductal. O nódulo é sólido bem podendo ser vistos em diagnósticos por imagem, podem acometer as duas mamas (bilateral), o que o torna um pouco mais difícil o seu tratamento (MENET; BECETTE; BRIFFOD, 2008).

Um aspirado citológico pode revelar particularidades que podem ajudar a melhor definir esta neoplasia, como escassez celular devida a uma fibrose tecidual, padrão celular composto por um tipo de célula, entre outros.

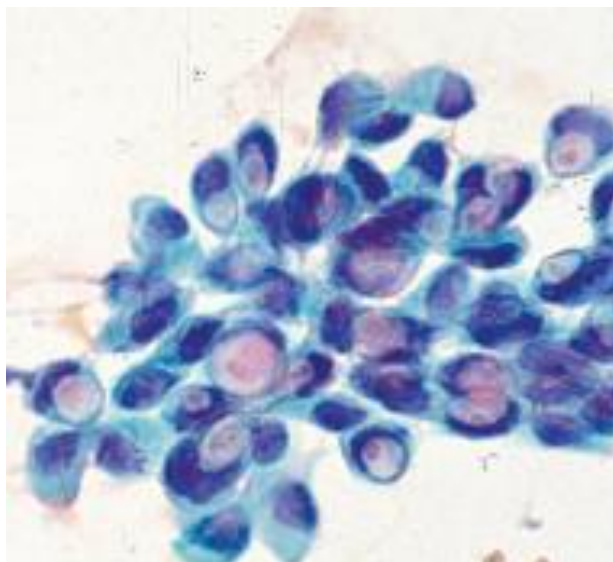
Principais características do carcinoma lobular (FECHNE, 1971):

- Hipocelularidade;
- Pequenos grupos de células malignas pequenas, isoladas ou dispostas em cordões;
- Monomorfismo celular;
- Presença de vacúolo citoplasmático com muco (célula em anel de sinete), parâmetro de um diagnóstico mais desfavorável;
- Núcleos variam de hipocromáticos a hiperchromáticos, com cromatina fina e granular com discreta irregularidade da membrana nuclear;
- Presença de nucléolos pequenos e geralmente localizados no centro do núcleo;



**Figura 21** – Grupo hipocelular de células epiteliais monomórficas em “fila indiana” com alterações núcleo-citoplasmáticas e com presença de muco secreção, alteração bem característica do carcinoma lobular.

Fonte: FECHNE, Roberte. (1971, p.274).



**Figura 22** – Células epiteliais com produção de muco secreção, note o padrão monomórfico das células.

Fontes: MENET, E.; BECETTE, V., BRIFFOD, M. (2008, p.111).

Mesmo com as inúmeras características que definem o carcinoma lobular, ele ainda é um tumor de difícil diagnóstico devido à hipocelularidade, sendo geralmente diagnosticados como “suspeitos de atipia” (SIDAWY et al., 2001).

Há um grande problema também na citologia para distinguir do carcinoma lobular do carcinoma ductal em casos que o carcinoma ductal possui escassez celular ou quando ambos os tumores estão instalados juntos, também chamados de tumor misto (ductal e lobular) o que aumenta o pior prognóstico do paciente, mas neste caso a citologia não é precisa em detectar os dois, pois algumas das características como hiper e hipocelularidade não estão presentes ao mesmo tempo, também cerca de 10% dos carcinomas mistos apresentam o vacúolo citoplasmático de muco (anel de sinete) muito comum no carcinoma lobular (LI et al., 2006).

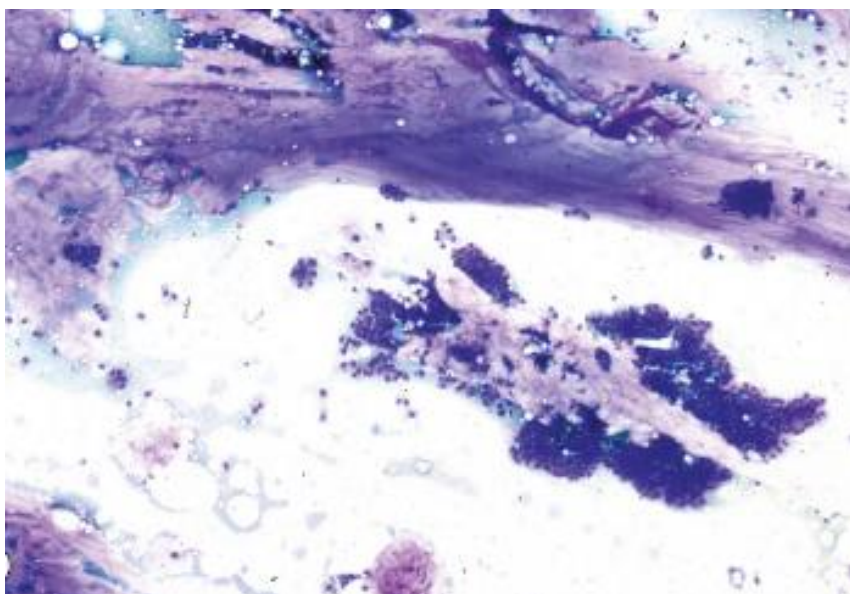
### 4.3 CARCINOMA MUCINOSO

Tumor extremamente raro, cerca de 1 a 2 % dos casos, é composto essencialmente de células uniformes de tamanhos conservados que flutuam sobre um muco extracelular abundante. Esta neoplasia tem um prognóstico favorável para o paciente, pois seu tratamento é bem menos complexo considerando a agressividade e tipologia das outras neoplasias da mama.

Seu diagnóstico pela citologia é de extrema cautela, pois as características celulares se assemelham muito com o fibroadenoma e algumas variantes do carcinoma ductal e lobular com excesso de muco secreção, sempre o diagnóstico deve ser confirmado pelo histopatológico e técnicas imunohistoquímicas (LAW et al., 2006).

Principais características do carcinoma mucinoso (LAW et al., 2006):

- Agrupamentos coesos tridimensionais de células ductais;
- Fundo da mucinoso (mucoso) verde-púrpura bem evidente pelo Papanicolaou e vermelho-violeta pelo Romanovisky e Diff-Quik;
- Ausência de alterações nucleares;
- Presença de pequenos vacúolos citoplasmáticos;
- Presença (rara) de corpos de psammoma;



**Figura 23** – Neste campo podemos ver de grupos de células ductais (seta negra) e uma grande massa de muco (seta vermelha) que toma boa parte do campo, esta característica melhor define o carcinoma mucinoso.

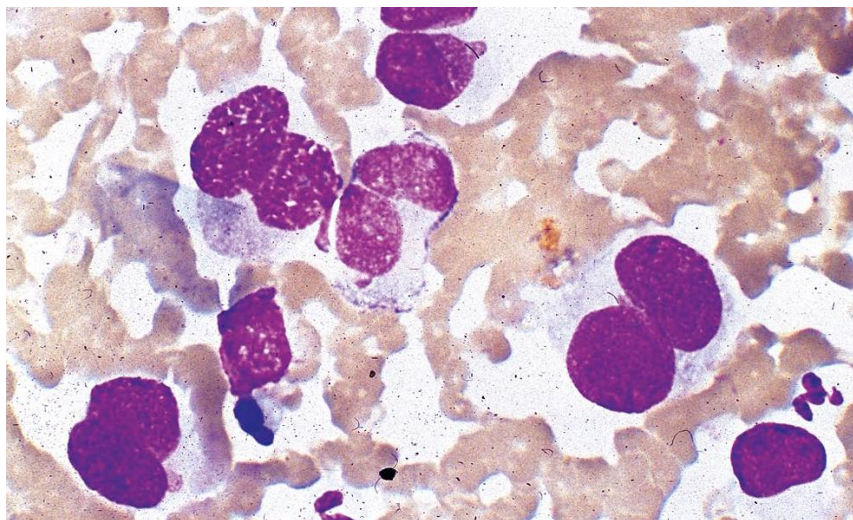
Fonte: Lam WW, Chu WC, Tse GM, *et al* ( 2006, p.6).

#### 4.4 CARCINOMA MEDULAR

Um tumor de massa bem-limitada composto por inúmeras células pouco diferenciadas com escassa presença de estroma, porém há a presença de um infiltrado linfóide intenso. O carcinoma medular é responsável por cerca de 1 a 7% dos tumores da mama (média de 3%), este carcinoma possui ainda um quadro inflamatório e hemorrágico podendo gerar cistos, o que clinicamente se assemelha a algumas alterações fibrocísticas como cistos benignos e alguns tumores benignos como o fibroadenoma (CIBAS; DUCATMAN, 2010).

Principais características do carcinoma medular (CIBAS; DUCATMAN, 2010):

- Geralmente o esfregaço apresenta-se hipocelular;
- Células apresentam-se isoladas ou em pequenos aglomerados com citoplasma abundante;
- Núcleos vesiculares com presença de macronúcleolos proeminentes e irregulares;
- Presença de figuras de mitose;
- Muitos linfócitos e plasmócitos;



**Figura 24** – Neste campo podemos ver alguns linfócitos em vários estágios maturativos que invadiram a mama, esta presença de linfócitos caracteriza o tumor medular.

Fonte: CIBAS, Edmund S.; DUCATMAN, Barbara S( 2010. 537p).

Algumas mastites e inflamações decorrentes do ciclo menstrual podem causar certas dificuldades diagnósticas pela presença abundante de células inflamatórias e hemácias.

#### 4.5 CARCINOMA APÓCRINO

Como o próprio nome caracteriza, este carcinoma é composto essencialmente de células apócrinas, corresponde a cerca de 1% de todos os cânceres da mama sendo totalmente distinguível do carcinoma ductal (GUPTA et al., 1992).

Principais características do carcinoma apócrino:

- Comumente possuem alta celularidade;
- Podem formar grandes agrupamentos celulares ou estarem isolados;
- Núcleos discarióticos com grandes irregularidades nos limites nucleares;
- Nucléolos proeminentes e eosinofílicos;
- Fundo necrótico pode estar presente.

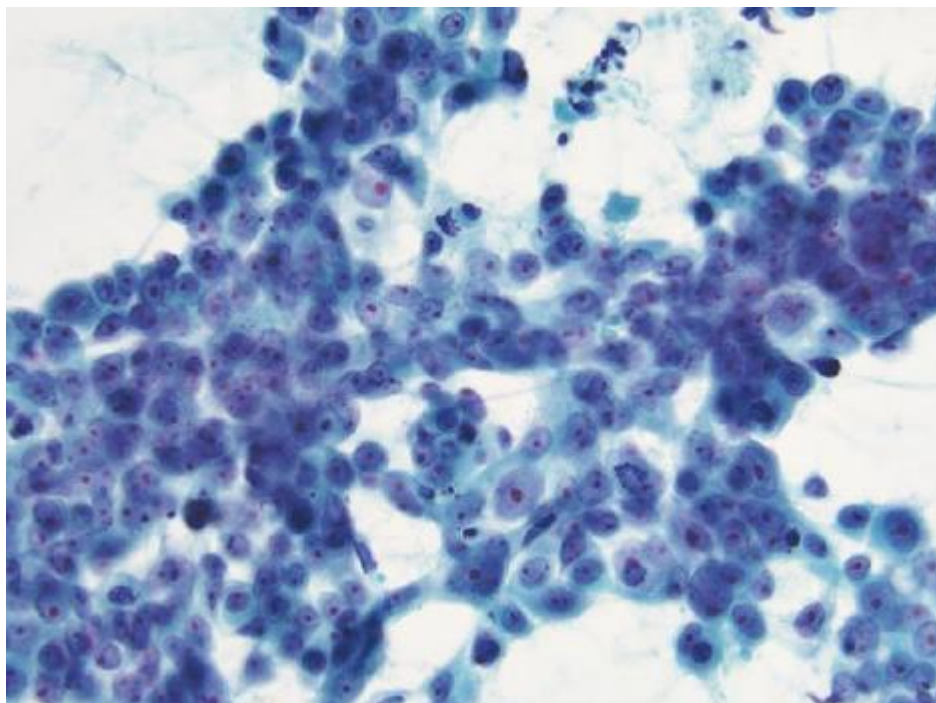


Figura 25 – grupo hiper celular de células apócrinas, note os nucléolos eosinofílicos com intensa variação do volume dos núcleos.

Fonte: Duggan MA, Young GK, Hwang WS. (1988, p.62).

Embora este tumor possua características muito marcantes, seu diagnóstico é de grande complicação, pois na metaplasia apócrina é comum encontrarmos estas alterações, óbvia com menor intensidade, porém o que pode melhor ajudar na distinção do carcinoma apócrino e da metaplasia apócrina é a presença da necrose e de uma característica pouco vista, mas relatada em várias literaturas que é o “núcleo em cometa” (DUGGAN et al., 1988).

## **CONCLUSÃO**

As alterações citomorfológicas das mamas são inúmeras e muitas delas se assemelham causando dificuldade no diagnóstico preciso como o fibroadenoma e o tumor Filóides, a distinção em benignidade e malignidade é bem complexa, porém há várias características que definem bem cada alteração, entretanto, muitas destas alterações citológicas nem sempre estão presentes e mesmo presentes ainda algumas características como escassez celular, ausência de atipia e células atípicas isoladas podem ainda ser uma causa de dificuldade maior na definição das principais neoplasias malignas.

É importante o citologista estar bem preparado e capacitado a melhor distinguir as alterações que acometem a mama e estar sempre se atualizando e buscando melhores formas de avaliar e caracterizar as alterações morfológicas e propiciar um melhor diagnóstico para poder auxiliar o médico no tratamento e na terapêutica e ajudar a diminuir os números de casos por morte em câncer de mama no mundo.

## REFERÊNCIAS

BIBBO, Marluce; WILBUR, David C.. **Comprehensive Cytopathology**. 3. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. 1105 p.

breast. *Cytopathology* 1992;3(5):321-326.

CALADO, Sandra Simon; LIMA, Maria do Carmo Carvalho de Abreu e. Estudo Morfológico dos Fibroadenomas: Uma análise aomparativa entre grupos etários. **Jornal Brasileiro de Medicina Laboratorial**, Recife, v. 40, n. 6, p.411-419, 20 dez. 2004.

CIBAS, Edmund S.; DUCATMAN, Barbara S.. **Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates**. 3. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. 537 p.

DAWSON, Andrea E. et al. Breast Carcinoma Detection in Women Age 35 Years and Younger: Mammography and Diagnosis by Fine-Needle Aspiration Cytology. **Cancer Cytopathology**, Rochester, v. 84, n. 3, p.163-168, 25 jun. 1998.

DAWSON, Andrea E. et al. Breast Carcinoma Detection in Women Age 35 Years and Younger: Mammography and Diagnosis by Fine-Needle Aspiration Cytology. **Cancer Cytopathology**, Cleveland, v. 84, n. 3, p.163-168, 25 jun. 1998.

DUGGAN MA, Young GK, Hwang WS. Fine-needle aspiration of an apocrine breast carcinoma with multivacuolated lipid-rich giant cells. *Diagn Cytopathol* 1988;4:62–66.

ESTEVIÃO, Rodrigo Augusto Fernandes et al. Efficacy of estriol in inhibiting epithelial proliferation in mammary fibroadenoma: randomized clinical trial. **Jornal de Medicina**, São Paulo, 28 abr. 2007. p. 343-350.

FECHNE, Roberte. Ductal Carcinoma Involving the Lobule of the Breast: A Source of Confusion With Lobular Carcinoma In Situ. **Cancer Cytopathology**, Houston, v. 28, n. 2, p.274-281, 25 ago. 1971.

fine-needle aspiration: results of the Papanicolaou Society of Cytopathology Study. *Diagn Cytopathol.* 1998;18:150–165.

FROST, Andra R. et al. Can Nonproliferative Breast Disease and Proliferative Breast Disease Without Atypia Be Distinguished by Fine-Needle Aspiration Cytology? **Cancer Cytopathology**, Washington, v. 81, n. 1, p.22-28, 25 fev. 1997.

FROST, Andra R. et al. Cytologic Features of Proliferative Breast Disease. **Cancer Cytopathology**, Alabama, v. 90, n. 1, p.33-40, 25 fev. 2000.

GUPTA RK, McHutchison AG, Simpson JS, Dowle CS: Fine needle aspiration cytodiagnosis of apocrine carcinoma of the

GUYTON, Arthur C.. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 1602 p.

Humberto Costa. Ministério da Saúde. **Controle do Câncer de Mama: Documento de Consenso**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2004. 39 p.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: Texto/Atlas**. Décima Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 533 p.

KANHOUSH, Rima et al. 'Atypical' and 'Suspicious' Diagnoses in Breast Aspiration Cytology. **Cancer Cytopathology**, Miami, v. 102, n. 3, p.164-167, 25 jun. 2004.

KRISHNAMURTHY, Savitri et al. Distinction of Phyllodes Tumor from Fibroadenoma: A Reappraisal of an Old Problem. **Cancer Cytopathology**, Houston, v. 90, n. 6, p.342-349, 25 dez. 2005.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul; FAUSTO, Nelson. **Robbins And Contran Pathologic Basis of Disease**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. 1563 p.

LAW WW, Chu WC, Tse GM, et al.: Role of fine needle aspiration and tru cut biopsy in diagnosis of mucinous carcinoma of breast—from a radiologist's perspective. *Clin Imaging* 2006;30(1):6-10.

LI, Christopher I. et al. Risk of Invasive Breast Carcinoma Among Women Diagnosed with Ductal Carcinoma In Situ and Lobular Carcinoma In Situ, 1988-2001. **Cancer Cytopathology**, Seattle, v. 106, n. 10, p.2014-2112, 15 maio 2006.

LU, Di et al. A Subset of Breast Invasive Ductal Carcinoma with Distinctive Cytomorphology, Aggressive Clinical Behavior, and Unique Immunologic Profiles. **Cancer Cytopathology**, Jacksonville, v. 96, n. 5, p.294-300, 25 out. 2002.

MASOOD, Shahla. Diagnostic Terminology in Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Breast: Redefining the Term "Atypia". **Cancer Cytopathology**, Florida, v. 87, n. 1, p.19-24, 25 fev. 1999.

MCKEE, G.T. *Citopatologia*. São Paulo:Artes Médicas, 2001.

MENDRINOS, Savvas et al. Cytologic Findings and Protein Expression Profiles Associated with Ductal Carcinoma of the Breast in Ductal Lavage Specimens using Surface-Enhanced Laser Desorption and Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v. 105, n. 3, p.178-183, 25 jun. 2005.

MENET, Emmanuelle; BECETTE, Véronique; BRIFFOD, Marianne. Cytologic Diagnosis of Lobular Carcinoma of the Breast: Experience With 555 Patients in the Rene Huguenin Cancer Center. **Cancer Cytopathology**, France, v. 114, n. 2, p.111-117, 25 abr. 2008.

MICHAEL, Claire W.; BUSCHMANN, Bruce. Can True Papillary Neoplasms of Breast and Their Mimickers Be Accurately Classified by Cytology? **Cancer Cytopathology**, Michigan, v. 96, n. 2, p.92-100, 25 abr. 2002.

MOORE, Keith L.. **Anatomia: Orientada Para a Clínica**. Terceira Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 831 p.

NAZÁRIO, Afonso Celso Pinto et al. Múltiplos fibroadenomas bilaterais após transplante renal e imunossupressão com ciclosporina A. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 29, n. 7, p.366-369, 23 abr. 2007.

REIS-FILHO, Jorge S. et al. Distribution of p63, a Novel Myoepithelial Marker, in Fine-Needle Aspiration Biopsies of the Breast: An Analysis of 82 Samples. **Cancer Cytopathology**, Porto, v. 99, n. 3, p.172-179, 25 jun. 2003.

SAUER, Torill et al. Cytologic Features of Ductal Carcinoma In Situ in Fine-Needle Aspiration of the Breast Mirror the Histopathologic Growth Pattern Heterogeneity and Grading. **Cancer Cytopathology**, Norway, v. 105, n. 1, p.21-27, 25 fev. 2005.

SHIMIZU K, Masawa N, Yamada T, Okamoto K, Kanda K. Cytologic evaluation of phyllodes tumors as compared to fibroadenomas of the breast. *Acta Cytol* 1994;38:891–7.

SIDAWY MK, Stoler MH, Frable WJ, et al. Interobserver variability in the classification of proliferative breast lesions by

SIDAWY, Mary K. et al. The Spectrum of Cytologic Features in Nonproliferative Breast Lesions. **Cancer Cytopathology**, Washington, v. 93, n. 2, p.140-145, 25 abr. 2001.

SIMSIR A, Waisman J, Cangiarella J. Fibroadenomas with atypia: causes of under- and overdiagnosis by aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol.* 2001;25:278–284.

SIMSIR, Aylin et al. Mammary Lesions Diagnosed as “Papillary” by Aspiration Biopsy: 70 Cases with Follow-Up. **Cancer Cytopathology**, New York, v. 99, n. 3, p.156-165, 25 jun. 2003.

TAFURI, Luciene Simões de Assis; GOBBI, Helenice. Hiperplasias epiteliais em espécimes de mamoplastia redutora estética bilateral e mamoplastia redutora contralateral a câncer de mama. **Jornal Brasileiro de Medicina Laboratorial**, Belo Horizonte, v. 41, n. 2, p.135-141, 20 abr. 2005.

TOBIAS, Pedro. Revisão e Análise Crítica de Fibroadenoma da Mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Botucatu, v. 21, n. 6, p.359-360, 20 fev. 1999.

ZHAO, Chengquan et al. Breast Fine-Needle Aspiration Samples Reported as “Proliferative Breast Lesion”: Clinical Utility of the Subcategory “Proliferative Breast Lesion With Atypia”. **Cancer Cytopathology**, San Diego, v. 88, n. 1, p.137-147, 25 abr. 2009.