

## Câncer de mama e abordagens diagnósticas: novas perspectivas com Biossensores

Breast cancer and diagnostic approaches: new perspectives with Biosensors

---

Léia Dias Pereira Soares<sup>1</sup>, Cilene Rebouças de Lima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL), São Paulo, São Paulo, Brasil.

### RESUMO

De acordo com Organização Mundial de Saúde (2020), o câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais diagnosticada e a quinta causa de morte no mundo. Caracterizado por um grupo de tumores epiteliais com elevada capacidade invasiva e metastática, o carcinoma mamário tem concentrado grande atenção para melhorar o diagnóstico e tratamento precoce. De fato, nas últimas décadas, houve uma melhora significativa nos métodos diagnósticos para identificação e avaliação da progressão de cânceres. Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento bibliográfico sobre a medicina diagnóstica aplicada a câncer de mama, incluindo novas perspectivas. Os resultados mostraram que há uma variedade significativa de exames clínicos e físicos, que incluem, desde radiografia e biópsias até a detecção de marcadores tumorais e testes genéticos. Visando melhorar e simplificar a detecção ainda mais precoce, biomarcadores já conhecidos e uma nova classe potencial de moléculas denominadas microRNAs estão sendo associados a tecnologia de biossensores, o que pode contribuir futuramente, de forma mais simplificada com a determinação de prognóstico, diagnóstico e até acompanhamento de pacientes em tratamento.

**Palavras-chave:** Câncer de mama, Diagnóstico, Biossensores, MicroRNAs

### ABSTRACT

*According to the World Health Organization (2020), breast cancer is the second most diagnosed type of cancer and the fifth leading cause of death globally. Characterized by a group of epithelial tumors with a high invasive and metastatic capacity, breast carcinoma has focused significant attention on improving early diagnosis and treatment. In fact, in the last few decades, there has been a significant improvement in diagnostic methods for identifying and assessing cancers' progression. Thus, the present study aimed to carry out a bibliographic survey on diagnostic medicine applied to breast cancer, including new perspectives. The results showed a significant variety of clinical and physical examinations, ranging from radiography and biopsies to the detection of tumor*

*markers and genetic tests. To improve earlier detection, already known biomarkers and a new potential class of molecules called microRNAs are being associated with biosensor technology, which may contribute in the future, more straightforwardly, with the determination of prognosis, diagnosis, and even monitoring of patients undergoing treatment.*

**Keyword:** *Breast cancer, Diagnosis, Biosensors, MicroRNAs*

## **INTRODUÇÃO**

De acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer de mama é atualmente o segundo tipo de neoplasia mais comumente diagnosticada e a quinta causa de morte em todos os países, sendo o segundo maior responsável por óbitos em mulheres <sup>(1)</sup>. Em 2018, foram diagnosticados aproximadamente 2,1 milhões de casos de câncer de mama e 627 mil óbitos <sup>(1)</sup>. Em 2019, no Brasil foram relatados 59.700 novos casos de câncer sendo 25% em mulheres e 1% em homens.

De forma, sucinta, o carcinoma mamário é caracterizado por um grupo de tumores epiteliais malignos resultante de mutações genéticas cumulativas <sup>(2)</sup>.

A maioria destes tumores é proveniente de células da unidade ducto-lobular terminal mamária e são caracterizados pelo alto grau de heterogeneidade, que resultam em vários subtipos patológicos e diferentes aspectos histológicos, além de apresentarem manifestações clínicas com grande variação de respostas aos tratamentos <sup>(3,4)</sup>. Devido a esta heterogeneidade, fatores de risco e

avaliações diagnósticas são utilizados para determinar o perfil prognóstico e terapias apropriadas <sup>(2)</sup>.

Nas últimas décadas, houve uma melhora significativa nos métodos diagnósticos para identificação e avaliação da progressão de cânceres. Isto inclui, por exemplo, exames de imagem, biópsias, além de detecção de marcadores tumorais e testes genéticos que identificam a presença de moléculas específicas para diferentes tipos tumorais <sup>(4, 2)</sup>. Apesar do progresso significativo e benefícios, exames clínicos e físicos ainda apresentam limitações, uma vez que a sensibilidade é limitada em estágios bastante precoces. Além disso, há aspectos negativos relevantes para o paciente, como por exemplo, a exposição acumulada à radiação e execução de procedimentos invasivos, como a biópsia.

Frente a este cenário, novos estudos que promovam a detecção ainda mais precoce de forma menos invasiva, mais simples e de baixo risco e, que possam ser incluídas na triagem de cânceres de mama é de grande importância. Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento

bibliográfico sobre os métodos diagnósticos utilizados para detecção de câncer de mama e sobre as tecnologias diagnósticas atuais, especificamente sobre os biossensores.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho seguiu os princípios de estudo descritivo. Para tal, uma revisão da literatura foi realizada a partir das palavras chave, “câncer de mama”, “diagnóstico e câncer de mama”, “biossensores e diagnóstico”, “marcadores tumorais específicos do câncer de mama”, “técnicas laboratoriais de identificação, tratamento e prognóstico de cancer de mama” foi realizada. Estas foram aplicadas no Portal de Periódicos CAPES, *Scielo*, PubMed, *MedLine*, abrangendo artigos e teses entre 2001 e 2020.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### ***Câncer de mama - características gerais e classificações***

Cânceres são doenças genéticas, decorrentes de mutações sucessivas e cumulativas no DNA, promovidas pela ação de agentes cancerígenos. Estas promovem a perda dos programas de controle celulares, como aumento da capacidade proliferativa, evasão da morte celular, além de angiogênese sustentada e elevado potencial invasivo e metastático que desencadeiam o aumento da sobrevivência e o grau de agressividade tumoral<sup>(5, 6)</sup>.

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças malignas, com comportamentos distintos que se desenvolvem de células epiteliais mamárias, especialmente da unidade ducto-lobular terminal mamária em mulheres<sup>(7, 2)</sup>. Pela elevada heterogeneidade, avaliações diagnósticas incluem vários fatores para determinar o perfil prognóstico e as terapias apropriadas<sup>(3, 4)</sup>. Entres eles estão: (1) a avaliação da idade das pacientes, (2) o tamanho do tumor, (3) os diferentes tipos histológicos; (4) o grau histológico e grau nuclear (considera a arquitetura tumoral, a formação de túbulos e a taxa mitótica), (5) a atividade mitótica usada como indicador de atividade proliferativa e (6) o envolvimento de linfonodos axilares<sup>(3, 4, 2)</sup>. Adicionalmente, análises de mutações genéticas que possuem relação significativa com o desenvolvimento de câncer mamário também são incluídas. Como exemplos, os genes BRCA1 e BRCA2 (genes supressores de tumor), além de receptores hormonais e de HER-2 (receptor de fator de crescimento epidérmico humano-2). Histologicamente, o câncer de mama pode ser dividido simplifadamente em carcinoma in situ e carcinoma invasivo, os quais podem ser subdivididos em ductal e lobular (Figura 1). No entanto, devido ao seu caráter heterogêneo e baseado em todos os fatores citados acima, além de características imuno-histoquímicas e moleculares, estes

**Tabela 1 – Classificação dos tipos histológicos e subtipos histológico-moleculares de cânceres de mama.**

Tipo Histológico	Origem	Função	Invasivo	Atinge outros tecidos	Receptor Hormonal	Proteína
Carcinoma Ductal In situ <sup>(5,8)</sup>	Ductos da Mama	Canais que levam o Leite	não	Não	Estrogênio Progesterona	Não
Carcinoma Ductal Invasivo <sup>(5,8)</sup>	Ductos da Mama	Canais que levam o Leite	Sim	sim	Estrogênio Progesterona	Her2
Carcinoma Lobular In Situ <sup>(5,8)</sup>	Lóbulos da Mama	Glandulas produtoras de Leite	Não	Não	Estrogênio Progesterona	Não
Carcinoma Lobular Invasivo <sup>(5,8)</sup>	Lóbulos da Mama	Glandulas produtoras de Leite	Sim	Sim	Estrogênio Progesterona	Não
Carcinoma Inflamatório <sup>(5,8)</sup>	Ductos Linfáticos	Drenar a linfa para o sangue	Sim	Sim	Ausencia	HER2
Doença de Paget <sup>(5,8)</sup>	Ducto da mama	Canais que levam o Leite	sim	Principalmente pele do mamilo e areóla	Estrogênio Progesterona	Não
Tumor Filoide <sup>(5,9)</sup>	Estroma	Tecido conjuntivo da mama	sim	sim	Estrogênio Progesterona	Não
Angiossarcoma <sup>(5,8)</sup>	Celulas endoteliais do epitelio pavimentoso	Revestir celulas dos vasos sanguineos e vasos linfático	sim	Sim nódulos de cor roxo ou nódulos na mama	Estrogênio Progesterona Glico-corticoide	Não
Sub Tipos Histologicos	Origem	RE	RP	Proteína HER2	Gene super expresso	Terapia Alvo
Luminal A <sup>(9)</sup>	Margem dos Ductos e Lobulos da mama	(+)	(+)	(-)	Ki-67, <14%	Quimioterapia hormonioterapia
Luminal B <sup>(9)</sup>	Margem dos Ductos e Lobulos da mama	(+)↑	(+)↓	(-)	Ki-67, >14%, CCNB1, MYBL2	Quimioterapia hormonioterapia inibidores da aromatase
HER2 (+) <sup>(9)</sup>	Ductal Invasivo	(-)	(-)	(+)	HER2/neu	Quimioterapia anticorpo monoclonal
Tripla Negativo	Ductos da Mama	(-)	(-)	(-)	VEGF, EGFR TP53, Src(16) mTOR(17)	Radioterapia Cirurgia Quimioterapia
Basal Simile <sup>(9)</sup> Basal Like Basaloide	Celulas basais dos Ductos da mama	(-)	(-)	(-)	EGFR Citoqueratina 5/6 Mutação BRCA1	Radioterapia Cirurgia Quimioterapia
Mama Normal <sup>(9)</sup> simile Mama normal Like	Mama	(-)	(-)	(-)	Sem identificação	Sem terapeutica especifica
Claudin Low <sup>(9)</sup>	↓ Claudina Ductal Invasor mama	(-)	(-)	(-)	Mutação BRCA1 ↓ Claudina 3/4/7 ↓ E-caderina	Tratamento com melatonina <sup>(10)</sup> quimioterapia Radioterapia

RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona

tumores são cinco subtipos denominados luminal A, Luminal B, Tipo basal-like e ErbB2 e Claudin-low <sup>(9,2)</sup>. A Tabela 1 apresenta os tipos histológicos e subtipos histológico- moleculares.

### Estadiamento e exames clínico-diagnósticos

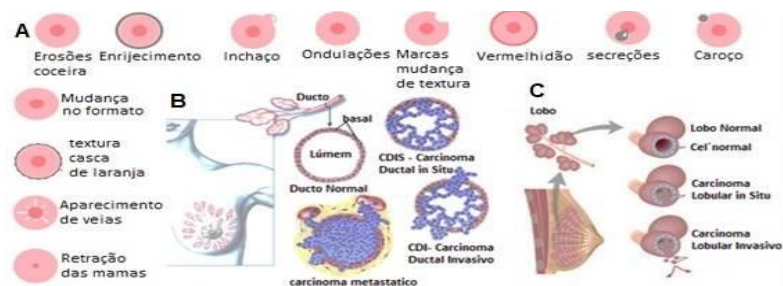
Os avanços em pesquisa básica e clínico-diagnóstica promoveram uma significativa melhora na detecção dos primeiros sinais clínicos da presença de canceres mamários e através de exames específicos. A detecção dos primeiros sinais físicos de um potencial câncer mamário, que tem sido orientação através de campanhas de conscientização, consistem na identificação de vários sinais (Figura1), como presença de nódulos na

mama e/ou axila, dor mamária e alterações da pele que recobre a mama, como abaulamentos ou retrações com aspecto semelhante à casca de laranja, lesões indolores, fixas com bordas irregulares<sup>(5, 6)</sup>.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2020), o sistema de estadiamento utilizado para o câncer de mama é o TMN, que segue as normas definidas pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* <sup>(14)</sup>. De forma sucinta, este sistema inclui 7 critérios principais. Nestes estão incluídos origem, extensão, potencial de avanço e disseminação em outros locais, além da presença de receptores hormonais, e outros marcadores como HER2. Uma série de exames (Tabela 2) combinados são

solicitados pelos médicos para definir o diagnóstico e as abordagens terapêuticas. Importante ressaltar que exames de imagem são imprescindíveis, uma vez que, orientam os médicos sobre a conduta clínica (15). Por isso, os laudos mamográficos no Brasil seguem o modelo BI-RADS®.

**Figura 1 – Sintomas e características histológicas de câncer de mama.**



A – Representação ilustrativa dos sinais e sintomas (11); B – Histologia dos ductos mamários (12); C – Histologia dos lóbulos (13).

Este sistema foi criado pelo Colégio Americano de Radiologia e serve para fornecer uma linguagem padronizada na avaliação mamária, na interpretação do exame e na conduta orientada nas imagens de mamografia e ultrassonografia (16). Este é dividido em seis categorias numeradas de BI-RADS® 0 a BI-RADS® 6. A partir da 4ª edição, além da versão para mamografia, a mesma metodologia para classificação de exames de ultrassonografia e ressonância nuclear magnética das mamas foram criadas (17).

**Novas perspectivas tecnológicas – Biossensores e diagnóstico**

Embora a medicina diagnóstica tenha evoluído significativamente, o diagnóstico precoce do câncer de mama ainda apresenta muitas limitações, uma vez que a confirmação efetiva da doença se dá quando o tumor já está em desenvolvimento




























significativo. Além disso, os exames são muitas vezes desconfortáveis e bastante invasivos ou, ainda levam a exposição a doses de radiação. Frente a esta situação, novas abordagens tecnológicas que visam desenvolver métodos ainda mais sensíveis, menos invasivo, e que permitam um acompanhamento clínico ainda mais precoce da doença além de menos oneroso tem sido desenvolvida. Neste sentido, houve um crescente interesse científico por biossensores, que não só melhorar a triagem dos pacientes, como também agilizar o atendimento, além de permitir o acompanhamento das terapias e reduzir os riscos das medicações.

**Biossensores – funcionamento e aplicabilidade.**

Desenvolvidos com base em elementos de reconhecimento biológico, os biossensores consistem em pequenos

dispositivos capazes de detectar a presença ou a concentração de um biomarcador-alvo utilizando sondas biomoleculares. Esta reação é acoplada a um sistema de detecção, transdução e amplificação do sinal gerado na reação, tornando-os mensuráveis (53). De forma simplificada, um biomarcador é uma molécula que pode indicar a ocorrência de uma função normal ou anormal no organismo ou ainda, em resposta a um fármaco. Incluem neste grupo diferentes tipos de proteínas, lipídeos, carboidratos até ácidos nucleicos, que podem ser identificados em amostras teciduais e em fluidos corporais, especialmente no sangue (54).

**Tabela 2 – Principais exames para diagnóstico de câncer de mama.**

Exame	Fundamento	Função	Alterações Suspeitas
Auto Exame (51)		Auto avaliação da mama	Verificar nódulos
Exame Clínico (51)		Avaliação da mama pelo médico(s) ou enfermeiro(s)	Analisar alterações relatadas pela(s) paciente(s)
<b>Exame de sangue</b>	<b>Fundamento</b>	<b>Função</b>	<b>Alteração/Indicação</b>
Hemograma (51)		Análise das citocinas secretadas pelo tumor, hepatólise ou apatia medular	Aumento de leucócitos, Alteração de VCM, HCM, CHCM e plaquetas
Biológico CA15.3 (51)		CA 15-3 é uma proteína produzida por células mamárias normais e pelas células tumorais	Seu aumento indica câncer de mama recidiva ou metastase
CEA Antígeno Carcinoembrionário (51)		Uma proteína encontrada em tecidos embrionários, em adultos presente em níveis muito baixos no sangue	Seu aumento é indicativo de câncer de mama, cólon, pâncreas, estômago, pulmão, travesseiro e testículo
<b>Exame de imagem</b>	<b>Fundamento</b>	<b>Função</b>	<b>Alteração/Indicação</b>
Ultrassonografia (52)		Usa ondas sonoras de alta frequência para produzir imagens	Nódulos, cisto
Elastografia (52)		Utiliza a técnica da ultrassonografia e softwares para transmitir variados espectros de cores aos tecidos	Tecido: macio intermediário: azul e verde rígido: amarelo
Mamografia (52)		Usa pequenas doses de raios X para fazer uma imagem da mama	Nódulos, cisto, micro e microcalcificações
Ductografia (52)		Utiliza raios X de mamografia e injeção de contraste iodado nas mamas	Indicado para detecção de líquido ou sangue pelos mamilos, localização exata do tumor
Tomografia computadorizada (52)		Utiliza raios X para visualizar pequenas fatias da região do corpo	Indicado para metastase
Tomografia (PET-SCAN) (52)		Utiliza raios X e injeção intravenosa de moléculas de glicose marcadas por um radioisótopo	Deteta células tumorais com alto consumo de glicose
Ressonância Magnética (52)		Utiliza ondas eletromagnéticas para a formação das imagens	Avaliação detalhada dos nódulos
Citografia (52)	<b>Gama Câmera</b> 	Utiliza raios gama e injeção intravenosa de radiofármaco produzindo um tipo de luz luminosa (cintilação), para a formação das imagens	metastases ósseas ocorrem o aumento de fosfatase alcalina o tumor ósseo atrai mais sódio que um osso saudável, linfonodos sentinelas e células malignas absorvem quantidades maiores de radiofármaco
<b>Exames de Biópsia</b>	<b>Fundamento</b>	<b>Função</b>	<b>Alteração/Indicação</b>
PAAP- Papanicolaou aspirato por agulha fina (53)		Usa uma agulha oca especial para remover o tecido do corpo	presença ou não de tumor, indicado para nódulos
<b>Exame Histológico</b>	<b>Fundamento</b>	<b>Função</b>	<b>Alteração/Indicação</b>
Imunohistoquímica (53)		Lâminas coradas com substâncias fluorescentes, a ligação antígeno-anticorpo (Ag-Ac) revela um marcador visual por microscopia	Mantega de cor do tecido para classificação do tumor, identifica quantidade excessiva de HER2 e receptores hormoniais
Microscopia Eletrônica (53)		Analisar a estrutura de células cancerosas. Classificar o tipo de câncer e o sítio de origem	Carcinoma in situ e invasivo, neoplasia maligna pouco diferenciada.
<b>Exame expressão gênica</b>	<b>Fundamento</b>	<b>Função</b>	<b>Alteração/Indicação</b>
HIS - Hibridização In Situ (33,37)		utilizada para detectar RNA mensageiro (mRNA) como um marcador da expressão gênica para confirmar um tumor endócrino	HER, genes alterados, excesso de produção de hormônio.
FISH- Hibridização Fluorescente In Situ (37)		Identificar o número de genes HER2 nas células cancerígenas.	Identificar proteína HER2 uma proteína que promove o crescimento das células mamárias.
CISH- Hibridização Cromogênica In situ (37)		Técnica muito similar à FISH, útil nas análises da amplificação gênica do cromossoma 17, responsável pela expressão do gene HER-2	Identificar amplificação gênica do cromossoma 17
<b>TMA- Microarranjo Tecidual</b> (37)		Técnica que agrupa um grande número de amostras teciduais em um único bloco de parafina	Identificar marcadores moleculares amplificados ou translocação cromossômica
<b>Microarray</b> (33,37)		Hibridização de moléculas de RNA do tecido tumoral contra as sequências do genoma humano marcado com fluorescência	identificar o subtipo molecular mRNA e o gene expresso no tumor com hibridização - brilho vermelho sem hibridização - Brilho verde
<b>Mamma Print</b> (41)		Utiliza a técnica de Microarray mede o nível de RNA mensageiro de diferentes genes	determina quão agressivo é um tumor de mama. E indica com precisão o estágio do tumor mamário
<b>Oncotype DX</b> (43)		Utiliza a técnica de RT-PCR	mede a expressão gênica no nível de RNA. Recidiva. Detecta positivo ou negativo para RE e RP e carcinoma in situ
<b>NGS - Sequenciamento de Segunda Geração</b> (43)		Utiliza a técnica de PCR Multiplex nos exons dos genes que são hibridizados e amplificados por PCR seguido de sequenciamento automatizado	Deteta exon 3 de BRCA1 BRCA2
<b>Citometria de Fluxo</b> (48)		Utiliza emissão de laser para captar amostra tumoral marcada com anticorpo, a luz emitida é analisada pelo computador	classificação das células de acordo com os antígenos presentes em suas superfícies, mRNA e subtipos moleculares
<b>PCR - Reação em Cadeia da Polimerase</b> (41)		Usado para amplificar os cDNAs e gerar material suficiente para permitir a detecção multiplex separada	detecção do perfil de expressão de microRNA (miRNA)
<b>RT-qPCR</b> (41)		Utiliza a técnica de FFPE para a extração de RNA para detectar mRNA e quantificado visualizado em tempo real no monitor em gráficos	detecção do perfil de expressão de microRNA (miRNA)

Alguns biomarcadores conhecidos para exemplo, como biossensores enzimáticos, cânceres já são detectados por biossensores. Para exemplificar, é possível identificar a presença de mutações em p53, Rb e BRCA1 por esta tecnologia (54).

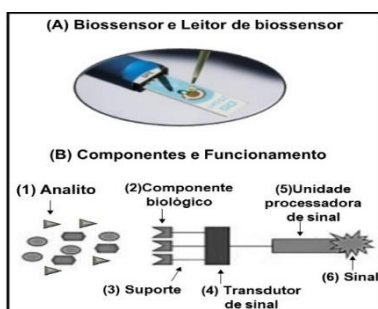
De modo geral, os biossensores são classificados de acordo com a bicamada e o transdutor utilizado (55, 56). Em geral, eles devem ser de fácil manuseio, alta sensibilidade e seletividade, tempo de análise curto. A Figura 2 mostra um



esquema dos componentes de um biossensor. gênica e, portanto, interferem em inúmeras funções biológicas (59).

Para câncer de mama, alguns biossensores já são capazes de detectar, por exemplo, CA15-3 e BRCA1, importantes marcadores tumorais (54). Recentemente, um biossensor foi desenvolvido utilizando a tecnologia de microfluidos para detectar o biomarcador HER2 (58, 54).

Recentemente, uma classe de pequenos RNAs, descoberta nas últimas décadas, denominados microRNAs (miRNAs) tem sido avaliado como uma nova classe de biomarcadores que podem permitir uma nova estratégia no rastreamento precoce de diferentes patologias, incluindo cânceres (59).



**Figura 2 – Biossensores.** (A) Figura mostra um exemplo de biossensor e leitor (57); (B) Esquema dos componentes e funcionamento.

### ***Biossensores potenciais novos alvos diagnósticos – microRNAs***

A expressão diferencial miRNAs em cânceres, que apresenta considerável estabilidade no soro e outros fluidos corporais, passaram a ser conhecidos como promissores biomarcadores (59).

MiRNAs são pequenos RNAs (~22 nucleotídeos), que regulam a expressão

Biossensores eletroquímicos tem sido desenvolvidos e testados para realizar a potencial detecção de miRNAs em fluidos. De forma simplificada, os elementos de reconhecimento incluem no biossensor são constituídos por oligonucleotídeos de fita simples lineares com sequência específica com os quais miRNAs podem hibridizar. O evento de transdução mede as mudanças no eletrodo ou nas propriedades interfaciais que ocorrem após a hibridização, por meio de espécies repórter eletroquimicamente ativas, que incluem pequenas moléculas redox (como espécies férricas, oxidação de guanina) ou pares enzima-substrato (como peroxidase de rábano/hidrogênio peróxido), que permitem a liberação de sinal (60, 59).

Um exemplo desta nova forma de rastreamento foi desenvolvido para detecção do miR-155 em câncer de mama. Este é considerado um importante miRNA em câncer de mama, pois vários estudos sugerem que a alteração de sua expressão no soro está com agressividade, invasividade e metástase, além de associado a baixas taxas de sobrevivência e quimioresistência (59). O uso do miRNA-155 como um biomarcador potencial no câncer de mama abre a possibilidade de um teste sorológico simples para prognóstico e acompanhamento do câncer de mama em terapia (59).

O uso do miR-155 e futuramente de outros miRNAs como biomarcadores de câncer de mama abre a possibilidade de novos testes sorológicos simples para determinação de prognóstico, diagnóstico e até acompanhamento de pacientes em tratamento <sup>(59)</sup>.

## **CONCLUSÃO**

O progresso da medicina diagnóstica de cânceres mamários tem crescido significativamente nos últimos anos. No entanto, os exames clínicos e físicos ainda mostram limitações e até aspectos negativos, uma vez que além de possuírem uma sensibilidade limitada em estágios bastante precoces, também promovem desconforto as pacientes, como por exemplo, a execução de procedimentos invasivos, como a biópsia e até exposição acumulada à radiação.

Neste sentido, os biossensores podem ser ótimas ferramentas não só para um diagnóstico ainda mais precoce, como também tornar capaz o acompanhamento simplificado de tratamentos, uma vez que vem sendo desenvolvido com diferentes marcadores. Futuramente, esta metodologia biotecnológica pode revolucionar o processo de detecção e diagnóstico de cânceres mamários.

## **REFERÊNCIAS**

1. OMS. Câncer: prevenção e controle. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>.

2. Sartori, ACN; Basso, CS. Câncer de mama: uma breve revisão de literatura, Erechim. 2019 v.43, n.161, p. 07-13.

3. Vieira, D.S.C.; Dufloth, R.M.; Schmitt, F.C.L.; Zeferino, L.C. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. R. BGO., (2007) v.30 n.1 ISSN 0100-7203.

4. Nascimento, FB; Pitta, MGR; Rêgo, MJBM. Análise dos principais métodos de diagnóstico de câncer de mama como propulsores no processo inovativo. Rev. Arq. Med,2015 v.29:6. ISSN 2183-2447.

5. INCA – I. Nac Câncer. R.B Cancerol. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tiposdecancer/cancer-de-mama>.

6. Thuler, L. C. S. ABC do cancer: Abordagens básicas para o controle do câncer. Ministério da saúde Inst Nac. Câncer (INCA), RJ, v. 1, n 6, p1-128.

7. Dufloth, R.M.; Schmitt, F.C.L.; Zeferino, L.C. (2007) - Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.30 n.1.

8. FEMAMA. Tipos de câncer de mama. 2019. Disponível em: <https://www.femama.org.br/site/br/noticia/tipos-de-cancer-de-mama>.

9. Cirqueira MB, et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. Revisão. Femina, 2011, v. 39, n10.

10. Oliveira, JG. Ação antimetastática da melatonina pela modulação de microRNAs candidatos em linguagens de câncer de mama. 2018.



11. OPAS. Sinais-de-alerta. 2020. Disponível em: <https://opas.org.br/sinais-de-alerta/>.
12. Library, Medical Art. Breast Cancer. 2020. Disponível em: <https://medicalartlibrary.com/wp-content/uploads/breast-cancer-300x300.jpg>.
13. Zazzle. Lobular carcinoma. 2020. Disponível em: [https://as1.ftcdn.net/jpg/01/73/81/18/500\\_F\\_173811805\\_yro4HPy1ltWd3sFRDgQm2pH9jX4nnTac.jpg](https://as1.ftcdn.net/jpg/01/73/81/18/500_F_173811805_yro4HPy1ltWd3sFRDgQm2pH9jX4nnTac.jpg).
14. Barrios, CH; Bedin, SR; Reinert, TR. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2020. 1-21.
15. Vieira, C.S., et al. Oncologia Básica. Teresina, PI: Fundação Quixote, 2012.
16. Kestelman, FP; Souza, GA, Thuler, LC et al. Breast Imaging Reporting and Data System - BI-RADS®: valor preditivo positivo das categorias 3, 4 e 5. revisão sistemática da literatura. Radiol Bras. 2007, v.40, n.3.173-177. ISSN 1678-7099.
17. Teixeira, Marta de Betânia Rabelo. Avaliação dos achados mamográficos classificados na categoria 4 do sistema BI-RADS® e sua correlação histopatológica. 2011. 65 f. Dissertação (mestrado) - FMB-UNESP, 2011.
18. Santos, A.T., et al. Fisiopatologia do Câncer de Mama e os Fatores relacionados: Revista saúde em foco, 10. ed., 2018.
19. Choepus. Faça o autoexame e previna o câncer de mama. 2019. Disponível em: <https://blog.chapeus25.com.br/dicas-rapidas/faca-o-autoexame-cancer-de-mama/>.
20. Proxis. Câncer de mama: a importância do diagnóstico precoce. 2018. Disponível em: <https://proxis.com.br/cancer-de-mama-a-importancia-do-diagnostico-precoce/>.
21. INCA/MS/INCA/MS Procedures. Câncer de mama. Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(1): 9-19.
22. Florence, Enfermagem. Tubos laboratoriais. 2019. Disponível em: <https://enfermagemflorence.com.br>.
23. Cenapro. Compreendendo o hemograma. 2014. Disponível em: <http://www.cenapro.com.br/noticias-detalhes.asp?codigo=268>.
24. Almeida, J.R.C., et al., Marcadores Tumorais. MG, JDF: Revisão, 2006
25. Paula, I. B.; Campos, AM. Avaliação imagiológica da paciente com derrame papilar. Radiol Bras. Artigo Revisão, 2017.
26. Nayasha. Conjunto de diagnósticos de câncer de mama. Ilustração vetorial. Cartaz de Saúde. 2020. Disponível em: <https://sp.depositphotos.com/151910040/stock-illustration-breast-cancer-diagnostics-set.html>.
27. Pardal, R. C., et al. Rastreamento de lesões mamárias: estudo comparativo entre a mamografia, ultrassonografia modo-B, elastografia e resultado histológico. 2013.
28. ACCamargo. Mama. 2019. Disponível em: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/mama>.

29. Tonin, R.S., Cintilografia e Pet/CT nas neoplasias malignas. Poa. UFRGS, 2011.
30. AL, Mehmet Kocak Et. Tomografia computadorizada (TC). 2019. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/assuntos-especiais/exames-de-diagn%C3%B3stico-por-imagem-comuns/tomografia-computadorizada-tc..>
31. Diagnosticos, Eigier. Como é feito o diagnóstico do câncer de mama: tipos de exame. 2020. Disponível em: <https://eigierdiagnosticos.com.br/blog/exames/como-feito-diagnostico-cancer-mama/>.
32. Woman, Iamstilla. Breast Biopsy - what does it mean? 2012. Disponível em: <https://iamstillawoman.blogspot.com/2012/02/breast-biopsy-what-does-it-mean.html>.
33. Nunes, C. B., Avaliação do Her2 em câncer de mama: estudo das fases pré-analítica, analítica e pós-analítica das técnicas de imuno-histoquímica e hibridização in situ pela prata usando microarranjos de tecido. MG, UFMG, 2013.
34. Neoclinica. Como é feita uma biópsia? 2017. Disponível em: <http://www.neoclinica.net.br/como-e-feita-uma-biopsia/>.
35. Febrasgo. Mamografia manual de orientação: Kemp, Claudio -São Paulo: Ponto, 2005. 448p.; 21 cm. 2005.
36. Freepik Company S.L. Desenho de microscópio de laboratório, 2020. Disponível em: [https://br.freepik.com/vetores-premium/desenho-de-microscopio-de-laboratorio-definiricone\\_6655032.htm](https://br.freepik.com/vetores-premium/desenho-de-microscopio-de-laboratorio-definiricone_6655032.htm)
37. Cassali, GD. Genética aplicada ao cancer de mama. 2008.
38. Inc., Toray Industries. Esboço de microarrays de DNA. 2020. Disponível em: <https://www.3d-gene.com/en/about/chip/index.html>.
39. Euroimmun. Microarray: diagnóstico molecular complexo, simplificado. 2020. Disponível em: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/microarray/>.
40. Salamanca. Identifica-se alterações cromossômicas associadas a mal prognósticos no câncer colorretal. 2012. Disponível em: <https://www.dicyt.com/viewNews.php?newsId=26068>.
41. E. Kalantari, Z. Madjd. Tissue Microarrays, A Revolution in Pathology Research, review article, 2014.
42. AL, Kamalalayam Rajan Sreejith Et. Digital polymerase chain reaction technology – recent advances and future perspectives. 2018. Disponível em: <https://www.x-mol.com/paper/872834>.
43. Godone, R. L. D. N., Identificação de marcadores moleculares para diagnóstico, predição e prognóstico de câncer de mama. Pernambuco, Rc: UFPE, 2018.
44. Donuts, Data &. Jogando os dados com MammaPrint e terapias adjuvantes. 2016. Disponível em: <https://www.dataanddonuts.org/cancer-the-brand/rolling-the-dice-with-mammaprint-and-adjuvant-therapies>.

45. Hut, Png. PCR quantitativo- TaqMan e SYBR Hybridization Probe - Biotecnologia - Saliva Transparent PNG. 2014.
46. Greifus. Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). 2014. Disponível em: <https://monitoriadegenetica.wordpress.com/2014/09/30/reacao-em-cadeia-da-polimerase-pcr/>.
47. Man, The Protein. The Protein Man's Blog. A Discussion of Protein Research Multiplex PCR, Benefits over traditional PCR. 2019. Disponível em: <https://info.gbiosciences.com/blog/multiplex-pcr-benefits-over-traditional-pcr>.
48. Neoprospecta. Sequenciamento De Nova Geração – NGS. 2016. Disponível em: <https://blog.neoprospecta.com/sequenciamento-de-nova-geracao-ngs/>.
49. Gentil, Francisco. Citometria de Fluxo do ADN em Tumores Sólidos. 2002.
50. BRASIL, Diagnósticos do. Citometria De Fluxo. 2020. Disponível em: <https://www.diagnosticosdobrasil.com.br/material-tecnico/citometria-de-fluxo>.
51. Kasvi. qPCR: Aplicação no diagnóstico de Doenças. 2017. Disponível em: <https://kasvi.com.br/pcr-em-tempo-real-qpcr-diagnostico-doencas/>.
52. BIOTEC, Profissão. PCR: A tecnologia por trás dos testes de DNA. 2017. Disponível em: <https://profissaobiotec.com.br/pcr-a-tecnologia-por-tras-dos-testes-de-dna/>.
53. Calil, SS; Silva, PRQ. Biossensores: estrutura, funcionamento e aplicabilidade. Farmacêutica. Especialista em Toxicologia pela Universidade Federal de Goiás, 2011.
54. Metkar, SK; Girigoswami, K. Diagnostic Biosensors in Medicine- a Review. 2018.
55. Malhotra BD, Turner APF. Advances in biosensors, Elsevier Science, vol. 5, 2003.
56. Andrade, Rodrigo de Oliveira. Biossensores na medicina. 2017. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/biossensores-na-medicina/>.
57. Nakamura H, Karube I. Current research activity in Biosensors, Anal. Bional. Chem. vol. 377, pp. 446-468, 2003.
58. Carvajal, S; Fera, SN; Jones, Abby L. et al. Disposable Inkjet-Printed Electrochemical Platform for Detection of Clinically Relevant HER-2 Breast Cancer Biomarker. Biosensors and Bioelectronicsv 104, 2018, 158-162. doi.org/10.1016/j.bios.2018.01.0
59. Hakimian, F; Ghourchian, H. Ultrasensitive electrochemical biosensor for detection of microRNA-155 as a breast cancer risk factor. Ultrasensitive electrochemical. A. Chim Acta.
60. Yousefi, F; et al. Biossensores de base eletroquímica para detecção de microRNA: a nanotecnologia entra em cena. 2019.