MANUAL DE
PADRONIZAÇÃO DE LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS

Sociedade Brasileira de Patologia

-Manual de Laudos.indb 1 22/10/13 2:10 PM

-Manual de Laudos.indb 2 22/10/13 2:10 PM

4ª EDIÇÃO

MANUAL DE PADRONIZAÇÃO DE LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS

Sociedade Brasileira de Patologia

EDITORES

CARLOS EDUARDO BACCHI

CARLOS RENATO ALMEIDA MELO

MARCELLO FABIANO DE FRANCO

RICARDO ARTIGIANI NETO

Manole

SBP Sociedade Brasileira de Patologia

-Manual de Laudos.indb 3 22/10/13 2:10 PM

Copyright ©2014 Editora Manole Ltda., por meio de contrato de coedição com a Sociedade Brasileira de Patologia.
Logotipo: Copyright©Sociedade Brasileira de Patologia.
Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editora: Karin Gutz Inglez
Produção Editorial: Visão Editorial, Cristiana Gonzaga S. Corrêa e Juliana Morais
Capa e projeto gráfico: André Stefanini
Diagramação: Anna Yue
Ilustrações: Mary Yamazaki Yorado

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Manual de padronização de laudos histopatológicos / Carlos Eduardo Bacchi...[et al.]. -- 4. ed. -- Barueri, SP : São Paulo : Minha Editora, 2014.

Outros coordenadores: Carlos Renato Almeida Melo, Marcello Fabiano de Franco, Ricardo Artigiani Neto
ISBN 978-85-786-8126-5 (Manole)

1. Histopatologia - Manuais, guias etc. 2. Pele - Histopatologia I. Bacchi, Carlos Eduardo. II. Melo, Carlos Renato Almeida. III. Franco, Marcello Fabiano de. IV. Artigiani Neto, Ricardo.

CDD-616.507
13-11428 NLM-WR 140

Índices para catálogo sistemático:
1. Histopatologia : Pele : Medicina 616.507

Todos os direitos reservados.
Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores.
É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

4ª edição – 2014

Editora Manole Ltda.
Avenida Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br | info@manole.com.br

Impresso no Brasil | *Printed in Brazil*

Este livro contempla as regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, que entrou em vigor no Brasil em 2009.

São de responsabilidade dos autores e dos coordenadores as informações contidas nesta obra.

COORDENADORES

Carlos Eduardo Bacchi
Diretor e Patologista-chefe do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, Botucatu, SP.

Carlos Renato Almeida Melo
Professor Titular do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Patologista dos Laboratórios Reunidos, Santa Maria, RS.

Marcello Fabiano de Franco
Professor Titular (Emérito) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Botucatu, SP. Professor Titular Associado do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Vice-presidente para a América Latina da International Academy of Pathology (IAP).

Ricardo Artigiani Neto
Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de Patologia Cirúrgica do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Patologista do Hospital São Paulo (HSP) da EPM-Unifesp.

-Manual de Laudos.indb 5 22/10/13 2:10 PM

-Manual de Laudos.indb 6 22/10/13 2:10 PM

AUTORES

Albina Messias A. Milani Altemani
Professora Titular do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Alexandre Muxfeldt Ab'Saber
Patologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e do Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP.

Alexandre Nakao Odashiro
Professor-assistente do Departamento de Patologia e Medicina Molecular da McMaster University, Canadá. Patologista do Centre Hospitalier Universitaire de Québec e do Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia (LAC), Campo Grande, MS.

Alexandre Rolim da Paz
Professor de Patologia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Chefe do Serviço de Patologia do Hospital do Câncer Napoleão Laureano, PB. Patologista do Laboratório de Histopatologia, João Pessoa, Paraíba.

Alfredo Ribeiro-Silva
Professor-associado do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP.

Aloísio Souza Felipe da Silva
Patologista do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-FMUSP).

-Manual de Laudos.indb 7 22/10/13 2:10 PM

Ana Lucia Amaral Eisenberg
Patologista da Divisão de Patologia (Dipat) do Instituto Nacional de Câncer (Inca) do Ministério da Saúde.

Andréa Rodrigues Cordovil Pires
Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF). Patologista do Laboratório Fonte Medicina Diagnóstica, Rio de Janeiro, RJ.

Antonio Corrêa Alves
Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Patologista Responsável do Laboratório Diagnósticos da América S.A.

Antonio Cubilla
Professor Emérito de Patologia da Universidad Nacional de Asunción, Paraguai. Diretor do Instituto de Patología e Investigación, Asunción, Paraguai.

Antônio Hugo J. Fróes Marques Campo
Patologista e Coordenador do Biobanco do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP.

Athanase Billis
Professor Titular do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp).

Carlos Alberto Fernandes Ramos
Professor Adjunto de Anatomia Patológica do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Carlos Alberto Ribeiro
Professor Anatomia Patológica e Citopatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Patologista do Instituto Roberto Alvarenga (IRA), Belo Horizonte, MG.

Carlos Eduardo Bacchi
Diretor e Patologista-chefe do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, Botucatu, SP.

-Manual de Laudos.indb 8 22/10/13 2:10 PM

Carlos Renato Almeida Melo
Professor Titular do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Patologista dos Laboratórios Reunidos, Santa Maria, RS.

Carmen Lúcia Penteado Lancellotti
Professora Titular de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

Clóvis Antônio Lopes Pinto
Professor Adjunto de Patologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ). Patologista do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP.

Cristiane Gobbo Cançado
Patologista do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, Botucatu, SP.

Cristovam Scapulatempo Neto
Chefe do Serviço de Patologia, Patologia Molecular e Banco de Tumores do Hospital de Câncer de Barretos, SP.

Denise Maria Avancini Costa Malheiros
Professora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora da Patologia Renal da Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP.

Eduardo Moreira de Queiroga
Patologista do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, Botucatu, SP.

Eliane Maria Ingrid Amstalden
Professora Livre-docente do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp).

Emílio Marcelo Pereira
Patologista-chefe do Laboratório Salomão/Zoppi Diagnósticos, São Paulo, SP.

Ester Nei Aparecida Martins Coletta
Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Patologista do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE).

-Manual de Laudos.indb 9 22/10/13 2:10 PM

Evandro Sobroza de Mello
Professor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Patologista do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp).

Fábio Rocha Fernandes Távora
Patologista Diretor do Argos Laboratório, CE. Patologista do Hospital do Coração e Pulmão de Messejana, Distrito de Messejana, CE.

Flávio de Oliveira Lima
Professor-assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Botucatu, SP. Patologista do Instituto de Patologia de Avaré, SP.

Fred Ellinger
Professor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Marília (Famema), SP.

Geanete Pozzan
Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Faculdade de Ciência Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Patologista do Grupo Fleury, São Paulo, SP.

Gilles Landman
Professor Adjunto Livre-docente do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Gustavo Rubino de Azevedo Focchi
Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Patologista do Laboratório Salomão/Zoppi Diagnósticos, São Paulo, SP.

Helenice Gobbi
Professora-associada do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Henrique de Oliveira Costa
Professor Adjunto da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal). Patologista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas (Hu-Ufal).

-Manual de Laudos.indb 10 22/10/13 2:10 PM

Icléia Siqueira Barreto
Patologista do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp) e do Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Ilana Halpern
Patologista do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Patologista do Laboratório de Dermatopatologia da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP.

Ívison Xavier Duarte
Patologista do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, Botucatu, SP.

João Norberto Stávale
Professor-associado Livre-docente do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Patologista do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP.

José Carlos Corrêa
Patologista do Instituto de Patologia José Carlos Corrêa Ltda. e do Hospital e Maternidade Santa Paula de Pouso Alegre, MG.

José Carlos Oliveira de Morais
Professor Titular do Departamento de Patologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ).

José Eymard Homem Pittella
Professor Titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Patologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

Júlio De Faveri
Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Botucatu, SP.

-Manual de Laudos.indb 11 22/10/13 2:10 PM

Katia Ramos Moreira Leite
Professora Livre-docente da Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Patologista Responsável do Laboratório de Investigação Médica da Disciplina de Urologia da FMUSP.

Kiyoshi Iriya
Professor Livre-docente do Departamento de Patologia da Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Leila Maria Cardão Chimelli
Professora Titular do Departamento de Patologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ). Coordenadora da Área de Apoio à Pesquisa e Diagnóstico Molecular do Banco Nacional de Tumores da Divisão de Patologia do Instituto Nacional do Câncer (Inca), Rio de Janeiro, RJ.

Leonard Medeiros da Silva
Patologista do Laboratório Salomão/Zoppi Diagnósticos, São Paulo, SP.

Liliana de Angelo Andrade
Professora Titular do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp).

Lisandro Ferreira Lopes
Patologista do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, Botucatu, SP.

Luciana Rodrigues de Meirelles
Professora do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp).

Luciano Neder Serafini
Professor Livre-docente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

Luiz Antônio Rodrigues de Freitas
Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA). Pesquisador Titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

-Manual de Laudos.indb 12 22/10/13 2:10 PM

Marcello Fabiano de Franco
Professor Titular (Emérito) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Botucatu, SP. Professor Titular Associado do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Vice-presidente para a América Latina da International Academy of Pathology (IAP).

Marcelo Alvarenga
Professor do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Patologista do Instituto de Patologia de Campinas, SP.

Marcelo do Rego Maciel Souto Maior
Patologista do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Marco Antonio Dias Filho
Patologista do Laboratório Anatomia – Patologia Diagnóstica, Belo Horizonte, MG. Diretor de Especialidades da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP).

Margarida Maria Fernandes da Silva Moraes
Patologista Diretora do MM Laboratório de Patologia e Citologia de Ribeirão Preto, SP.

Maria Aparecida Marchesan Rodrigues
Professora Titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Botucatu, SP.

Maria Beatriz Sampaio Lopes
Professora Titular do Departamento de Patologia e Diretora da Divisão de Neuropatologia e Autopsia da University of Virginia School of Medicine, Virgínia, EUA.

Maria Cláudia Nogueira Zerbini
Professora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretora do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP).

Maria Dirlei F. S. Begnami
Patologista do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP.

-Manual de Laudos.indb 13 22/10/13 2:10 PM

Maria do Carmo Abreu-e-Lima
Professora-associada do Programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Maria Teresa de Seixas Alves
Professora Livre-docente do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Patologista do Instituto Médico Legal (IML) do Estado de São Paulo.

Mariangela Esther Alencar Marques
Professora Livre-docente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Botucatu, SP.

Maura Moscardi Bacchi
Patologista do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, Botucatu, SP.

Miguel Burnier
Professor de Oftalmologia da McGill University, Montreal, Canadá.

Moacyr Pezati Rigueiro
Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Myriam Dumas Hahn
Professora Adjunta de Patologia e Colaboradora do Programa de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). Professora Visitante de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCM-UERJ).

Nathalie Henriques Silva Canedo
Professora Adjunta do Departamento de Patologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ). Consultora em Neuropatologia do Laboratório Fonte Medicina Diagnóstica, Rio de Janeiro, RJ.

Patrícia Sabino de Matos
Professora-assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp).

-Manual de Laudos.indb 14 22/10/13 2:10 PM

Renata De Marchi Triglia
Patologista do Departamento de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Patologista do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Augusto Oliveira Camargo (HAOC), Indaiatuba, SP.

Ricardo Artigiani Neto
Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de Patologia Cirúrgica do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Patologista do Hospital São Paulo (HSP) da EPM-Unifesp.

Ricardo Karam Kalil
Membro do Comitê Executivo da International Skeletal Society (ISS). Patologista (Consultor) do Laboratório de Patologia Ortopédica, Buenos Aires, Argentina.

Ricardo Silvestre e Silva Macarenco
Patologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp).

Roberto Falzoni
Diretor da Divisão de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Patologista Responsável do Laboratório Apoio em Patologia Cirúrgica (APC), São Paulo, SP.

Romulo Loss Mattedi
Patologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp) e do Laboratório Salomão/Zoppi Diagnósticos, São Paulo, SP.

Rosemary Nascimento
Patologista Responsável do Laboratório de Patologia HE, Rio de Janeiro, RJ.

Sheila Cristina Lordelo Wludarski
Patologista do Laboratório Bacchi/Consultoria em Patologia, Botucatu, SP.

Thais Heinke
Patologista e Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Patologista Responsável da Divisão de Citologia Ginecológica do Laboratório Salomão/Zoppi Diagnósticos, São Paulo, SP

-Manual de Laudos.indb 15 22/10/13 2:10 PM

Valéria Pereira Lanzoni
Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Patologista do Hospital Prof. Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP.

Vânia Nosé
Diretora de Anatomia e Patologia Molecular do Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, EUA.

Venâncio Avancini Ferreira Alves
Professor Titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Patologista-chefe do Centro de Imunoistoquímica Citopatologia e Anatomopatologia CICAP do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP.

Vera Lúcia Nunes Pannain
Professora Titular do Departamento de Patologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ). Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Vera Luiza Capelozzi
Professora-associada do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

-Manual de Laudos.indb 16 22/10/13 2:10 PM

SUMÁRIO

ABREVIATURAS XXI
PREFÁCIO XXIII
APRESENTAÇÃO XXV

1 E 2 TUMORES CUTÂNEOS
1 MELANOMA CUTÂNEO 1
2.1 CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL 12
2.2 CARCINOMA BASOCELULAR DA PELE 22
2.3 CARCINOMA ESPINOCELULAR DA PELE 29
2.4 SARCOMAS SUPERFICIAIS 37

3 NEUROPATOLOGIA CIRÚRGICA
3.1 NEUROPATOLOGIA CIRÚRGICA NEOPLÁSICA 50
3.2 NEUROPATOLOGIA CIRÚRGICA NÃO NEOPLÁSICA 73
Parte I – Epilepsias 73
Parte II – Neuropatologia das formas Pseudotumorais de doenças desmielinizantes 82
Parte III – Procedimentos em biópsias de nervo e músculo 85
Parte IV – Procedimentos em espécimes com suspeita de doença causada por príon 91

4 CÂNCER DE LÁBIO, CAVIDADE ORAL E OROFARINGE 94
5 NEOPLASIAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES 115

-Manual de Laudos.indb 17 22/10/13 2:10 PM

6 TUMORES DOS SEIOS PARANASAIS E CAVIDADE NASAL . . . 125
7 CARCINOMA DA LARINGE 138
8 NEOPLASIAS DO PULMÃO 158
9 LINFOMA DE HODGKIN 181
10 LINFOMA NÃO HODGKIN 196
11 BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA 225

12 NEOPLASIAS OCULARES
12.1 NEOPLASIAS OCULARES: GLÂNDULA LACRIMAL E SISTEMA DE DRENAGEM LACRIMAL 236
12.2 NEOPLASIAS OCULARES: MELANOMA UVEAL 239
12.3 NEOPLASIAS OCULARES: RETINOBLASTOMA 246
12.4 NEOPLASIAS OCULARES: PÁLPEBRA E CONJUNTIVA 255
Parte I – Carcinoma da pálpebra 255
Parte II – Carcinoma da conjuntiva 257
Parte III – Melanoma da conjuntiva 260
12.5 NEOPLASIAS OCULARES: TUMORES DA ÓRBITA 263

13 TUMORES DO CORAÇÃO 266
14 TUMORES DO TIMO 273
15 TUMORES DE PARTES MOLES 286
16 CARCINOMA *IN SITU* DA MAMA 309
17 CARCINOMA INVASIVO DA MAMA 317
18 NEOPLASIAS ÓSSEAS 356
19 NEOPLASIAS DA HIPÓFISE 370
20 NEOPLASIA DA TIREOIDE 379
21 NEOPLASIAS EPITELIAIS DA SUPRARRENAL 394
22 NEOPLASIAS DA PARATIREOIDE 402
23 NEOPLASIAS MESENQUIMAIS DO CORPO UTERINO 410
24 CARCINOMAS DO ENDOMÉTRIO 421
25 CARCINOMAS DO COLO UTERINO 430
26 NEOPLASIAS DA VULVA E DA VAGINA 444
27 NEOPLASIAS DO OVÁRIO 464
28 CARCINOMA DO PÊNIS 500
29 NEOPLASIAS DO TESTÍCULO E PARATESTICULARES 520
30 CARCINOMA DA PRÓSTATA 531
31 NEOPLASIAS DO RIM – CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS . . 548

-Manual de Laudos.indb 18 22/10/13 2:10 PM

32 CARCINOMA DA PELVE RENAL E URETER 559
33 NEOPLASIAS DA BEXIGA E DA URETRA 571
34 TUMORES RENAIS NA INFÂNCIA 587
35 CÂNCER DE ESÔFAGO 602
36 CÂNCER DE ESTÔMAGO 616
37 CÂNCER DO INTESTINO DELGADO 631
38 CÂNCER DE CÓLON E DE RETO 638
39 NEOPLASIAS DO APÊNDICE 654
40 TUMORES NEUROENDÓCRINOS (TNE) DO TRATO GASTROENTEROPANCREÁTICO 665
41 CÂNCER DE ÂNUS 688
42 TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST) 697
43 CARCINOMA HEPATOCELULAR 705
44 NEOPLASIAS DA VESÍCULA BILIAR 713
45 NEOPLASIAS DO PÂNCREAS 723
46 TUMORES DE DUCTOS BILIARES EXTRA-HEPÁTICOS 734
47 NORMAS ÉTICAS EM LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS 745

-Manual de Laudos.indb 19 22/10/13 2:10 PM

-Manual de Laudos.indb 20 22/10/13 2:10 PM

ABREVIATURAS

ACTH – hormônio adrenocorticotrófico
AgHBc – antígeno *core* do vírus da hepatite B
AgHBs – antígeno de superfície do vírus da hepatite B
AgKi-67 – antígeno da proliferação celular Ki-67
ALCL – *anaplastic large cell lymphoma*
ALIP – localização anormal de precursores imaturos
CEA – antígeno carcinoembrionário
CGA – campo de grande aumento (400x)
C-erb-B2 – produto proteico do oncogene C-erb-B2
CID-10 – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CID-O – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia
CIN – neoplasia intraepitelial da cérvix
Cish – hibridização *in situ* cromogênica
CM – celularidade mista
DIU – dispositivo intrauterino
DL – depleção linfocítica
EBV – vírus Epstein-Barr
EMA – antígeno da membrana epitelial
EN – esclerose nodular
FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
Fish – hibridização *in situ* por fluorescência
FSH – hormônio foliculoestimulante
GH – hormônio do crescimento
Hb – hemoglobina
HE – hematoxilina-eosina
HIV – vírus da imunodeficiência humana
HNP – hiperplasia nodular da próstata
HPV – vírus do papiloma humano
JEC – junção escamocolunar
LE – leucócitos
LH – hormônio luteinizante
LM – linfoma maligno
LN – linfonodos(s)
L&H – linfócitos e histiócitos
LNH – linfoma não Hodgkin
ME – microscopia eletrônica
MET – metástase

-Manual de Laudos.indb 21 22/10/13 2:10 PM

NIP – neoplasia intraepitelial prostática
NIV – neoplasia intraepitelial vulvar
OMS – Organização Mundial da Saúde
p53 – proteína do gene supressor p53
PAF – punção aspirativa por agulha fina
PAS – ácido periódico de Schiff
PCNA – antígeno nuclear da proliferação celular
PCR – reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*)
PL – predomínio linfocítico
PNETS – tumores neuroendócrinos primitivos
PRL – prolactina
pT,N,M – estadiamento patológico, tumor, nódulo linfático e metástase
Qxt – quimioterapia
REAL – *Revised European-America Lymphoma classification*
Relação L:E – relação leucócitos (granulócitos) e eritroblastos
RG – número do registro do paciente no serviço
RM – ressonância magnética
RT-PCR – reação em cadeia de polimerase – transcriptase reversa
RTU – ressecção transuretral
Rxt – radioterapia
SNC – sistema nervoso central
SOE – sem outra especificação
SU-alfa – subunidade alfa
TC – tomografia computadorizada
TMO – transplante de medula óssea
TNM – estadiamento patológico, tumor, nódulo linfático e metástase
TSH – hormônio tireoestimulante
UICC – União Internacional do Controle do Câncer
UM – última menstruação
US – ultrassonografia
VHC – vírus da hepatite C

-Manual de Laudos.indb 22 22/10/13 2:10 PM

PREFÁCIO

Nos últimos anos, têm ocorrido consideráveis avanços no manejo do câncer, resultando em ótimos benefícios aos pacientes. Atualmente, as complexas decisões terapêuticas são dependentes da interação multidisciplinar entre cirurgiões, oncologistas, radiologistas e nós, patologistas. O ponto de partida do sucesso terapêutico, agora, mais do que nunca, é baseado no conteúdo do relatório anatomopatológico, que inclui avaliações macro e microscópicas aliadas a metodologias auxiliares, como a imuno-histoquímica e a biologia molecular. Os laudos patológicos passaram a transmitir não só informações diagnósticas, mas também prognósticas e, mais recentemente, preditivas. Em razão do aumento da importância e da complexidade da Anatomia Patológica no manejo do paciente com câncer, tornou-se necessário que os laudos sejam acurados e completos, com todas as informações atuais e pertinentes; e que também sejam confeccionados de maneira estandardizada.

Exatamente para minimizar a heterogeneidade dos relatórios patológicos emitidos pelos laboratórios de anatomia patológica em todo o Brasil, o *Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos* é publicado há oito anos, por meio da brilhante iniciativa da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP). O principal objetivo do *Manual* é nortear um caminho para a padronização dos laudos com informações objetivas e essenciais.

Desde a primeira edição, foram introduzidos na literatura novos protocolos para o processamento das peças cirúrgicas, assim como elaborados laudos patológicos mais completos, com informações atualizadas. Em decorrência disso, tornou-se necessária a atualização da edição anterior do *Manual*.

Em todos os capítulos desta nova edição do *Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos*, há ênfase no sistema de *checklist*, ou seja, no conjunto de informações essenciais que devem constar no laudo patológico. O *checklist* deve ser utilizado e,

-Manual de Laudos.indb 23 22/10/13 2:10 PM

quando necessário, combinado com as informações peculiares que podem surgir em determinadas lesões ou situações diagnósticas em casos individuais.

São inovadoras nesta quarta edição a incorporação de novos capítulos em relação à edição anterior e a inclusão de informações conceituais para facilitar a interpretação das características anatomopatológicas a serem listadas nos laudos patológicos.

Destaca-se neste livro a imprescindível colaboração de patologistas das mais diversas regiões geográficas do país, que possuem grandiosa competência profissional em suas áreas de *expertise*.

Com um conteúdo exclusivo, prático e totalmente revisado, desejamos que este *Manual* seja amplamente utilizado por todos os patologistas cirúrgicos, a fim de padronizar os laudos histopatológicos e proporcionar mais integração com os outros profissionais envolvidos no tratamento do paciente.

Carlos Eduardo Bacchi
Carlos Renato Almeida Melo
Marcello Fabiano de Franco
Ricardo Artigiani Neto
Editores

-Manual de Laudos.indb 24 22/10/13 2:10 PM

APRESENTAÇÃO

Os patologistas brasileiros sempre gostaram de ter, junto ao microscópio e ao alcance da mão, o *Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos*.

Oito anos após a edição anterior, os avanços na área de Patologia Cirúrgica e as necessidades dos clínicos e cirurgiões obrigaram os patologistas a requerer uma fonte de consulta atualizada, confiável e estandardizada, de modo que as informações presentes no laudo se traduzam no manejo uniforme e adequado dos pacientes.

A Sociedade Brasileira de Patologia espera que este *Manual* faça parte da prática diária dos patologistas cirúrgicos e esteja sempre em sua bancada, permitindo a padronização dos laudos histopatológicos e uma melhor integração com os outros profissionais envolvidos no tratamento de seus pacientes.

Carlos Renato Almeida Melo
Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia

-Manual de Laudos.indb 25 22/10/13 2:10 PM

-Manual de Laudos.indb 26 22/10/13 2:10 PM

1

MELANOMA CUTÂNEO

Mariangela Esther Alencar Marques
Gilles Landman
Ilana Halpern
Ricardo Silvestre e Silva Macarenco

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C44 Pele
C44.1 Pálpebra
C44.2 Ouvido externo
C44.3 Pele de outras partes e de partes não especificadas da face
C44.4 Pele da cabeça e do pescoço
C44.5 Pele do tronco
C44.6 Pele do ombro e do membro superior
C44.7 Pele do quadril e do membro inferior
C44.8 Lesão sobreposta da pele
C44.9 Pele, SOE (exclui pele da vulva C51, do pênis C60.9 e do escroto C63.2)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes (especificar)

☐ Topografia _____ ☐ Tempo de lesão _____
☐ Lateralidade _____ ☐ Alterações recentes _____

II.1 Procedimento cirúrgico

☐ Excisional ☐ *Shave*
☐ Incisional ☐ Ampliação de margens
☐ *Punch* ☐ Não especificado

-Manual de Laudos.indb 1 22/10/13 2:10 PM

Simples

Com estudo do linfonodo-sentinela

☐ Uma base linfonodal (local)

☐ Mais de uma base linfonodal (locais)

Com esvaziamento linfonodal

☐ Exérese de metástase

☐ Outro (especificar) _____

III. Exame macroscópico

III.1 Tipo de fixador

☐ Formol tamponado a 10%

☐ Formalina (não especificado)

☐ Sem fixação (fresco)

☐ Outro (especificar) _____

III.2 Forma e composição da peça

☐ Cilindro ☐ Discoide

☐ Elipse ☐ Irregular

Subcutâneo

☐ Presente ☐ Ausente

III.3 Medidas do espécime

Maior diâmetro _____ mm

Menor diâmetro _____ mm

Espessura _____ mm

III.4 Tamanho do tumor

Diâmetro máximo _____ mm

Espessura _____ mm

☐ Não avaliável

III.5 Distância da lesão à margem mais próxima _____ mm

☐ Não avaliável

III.6 Satélite macroscópico*

☐ Presente ☐ Não identificado

* **Nota:** Metástase cutânea ou subcutânea distando até 2 cm do melanoma primário.

-Manual de Laudos.indb 2 22/10/13 2:10 PM

III.7 Descrição do tumor

- ☐ Assimetria
- ☐ Bordas
- ☐ Regressão
- ☐ Coloração
- ☐ Ulceração

III.8 Linfonodo-sentinela*

Tipo de fixador

- ☐ Formol tamponado 10%
- ☐ Formalina (não especificado)
- ☐ Sem fixação (fresco)
- ☐ Outro (especificar) _____

Dimensões da peça _____ × _____ × _____ cm

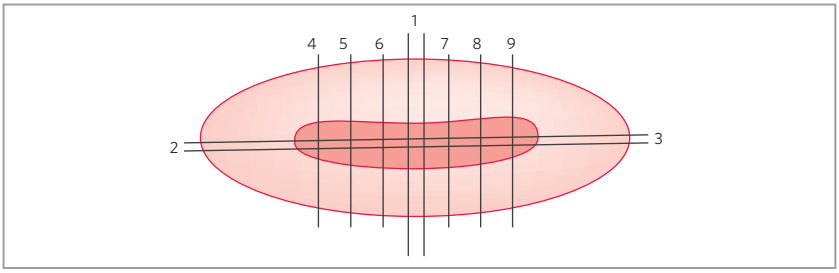
Número de linfonodos dissecados _____

Medidas dos linfonodos:

Maior _____ Menor _____

* **Nota:** Processamento macroscópico: deve ser processado em cortes seriados, com inclusão de todo o linfonodo (Neves et al., 2003) (Figura 1). A presença de micrometástases pode ser definida pelo HE e/ou pela imuno-histoquímica.

Figura 1 Processamento macroscópico do melanoma cutâneo.



IV. Exame microscópico

IV.1 Tipo histológico

- ☐ Melanoma (SOE)
- ☐ Melanoma extensivo superficial
- ☐ Melanoma nodular
- ☐ Lentigo maligno melanoma
- ☐ Melanoma acral lentiginoso
- ☐ Melanoma desmoplásico/ neurotrópico
- ☐ Melanoma de nevo azul
- ☐ Melanoma de nevo congênito gigante

-Manual de Laudos.indb 3 22/10/13 2:10 PM

☐ Melanoma spitzoide ☐ Melanoma nevoide
☐ Melanoma persistente
☐ Outro (especificar) _____

IV.2 Espessura máxima (Breslow)*

☐ _____ mm
☐ Pelo menos _____ mm
☐ Não avaliável

* **Nota:** A medida da espessura de Breslow pode ser difícil de se avaliar na presença de infiltrado linfocitário ativo (*brisk*). Sugestão: utilizar imuno-histoquímica de rotina (sistema avidina biotina peroxidase – ABC) e marcadores de melanócitos (preferencialmente Melan-A) e contra coloração com Giemsa. Os melanócitos marcados em castanho poderão ser diferenciados de macrófagos com pigmento melânico que apresentarão coloração azul-esverdeada.

IV.3 Níveis de Clark

☐ Nível I – Melanoma *in situ*
☐ Nível II – Derme papilar, sem preencher ou expandir
☐ Nível III – Derme papilar preenchida ou expandida
☐ Nível IV – Derme reticular
☐ Nível V – Subcutâneo

IV.4 Ulceração

☐ Presente ☐ Ausente
☐ Não avaliável

IV.5 Margens cirúrgicas laterais

☐ Livres
☐ Menor distância da margem (especificar se possível) _____
☐ Comprometidas
☐ Melanoma *in situ*
☐ Melanoma invasivo
☐ Não avaliável

IV.6 Margem cirúrgica profunda

☐ Livre ☐ Comprometida
☐ Distância do melanoma _____ ☐ Não avaliável

-Manual de Laudos.indb 4 22/10/13 2:10 PM

IV.7 Índice mitótico*

☐ Nenhuma mitose identificada

☐ ≥ 1/mm^2 = _____ (número de mitoses/mm^2)

*** Nota:** O índice mitótico deve ser calculado em todos os melanomas primários: identificar a área na derme onde se encontra o maior número de figuras de mitose (*hot spot*). Utilizar o aumento 400x. Após contar as mitoses do *hot spot*, estender a contagem pelos campos adjacentes até completar uma área de 1 mm^2. Se o *hot spot* não puder ser encontrado e as mitoses forem esparsas, identificar uma mitose representativa em um campo e contar os demais campos adjacentes até completar uma área de 1 mm^2. Para a maioria dos microscópios, aproximadamente 4 campos de 400x equivalem a 1 mm^2, porém a calibração adequada é recomendada. Calibração do microscópio: πR^2 = 3,1416 × (diâmetro em mm do campo no aumento de 400x /2) 2 = área de um campo (AC).

IV.8 Microssatelitose*

☐ Presente ☐ Não detectada

☐ Não avaliável

*** Nota 1:** Metástases cutâneas e/ou subcutâneas descontinuadas, adjacentes ao tumor, encontradas no exame histopatológico.

*** Nota 2:** A microssatelitose é definida como a presença de ninhos de células neoplásicas maiores do que 0,05 mm de diâmetro, na derme reticular, subcutâneo ou vasos abaixo do tumor invasivo principal, mas separados por pelo menos 0,3 mm de tecido normal no corte histológico onde foi medido o Breslow (definição de acordo com o CAP, 2012).

IV.9 Invasão angiolinfática

☐ Presente ☐ Não detectada

☐ Não avaliável

IV.10 Invasão perineural

☐ Presente ☐ Não detectada

☐ Não avaliável

IV.11 Infiltrado linfocitário (resposta do hospedeiro)*

☐ Presente ativo (*brisk*) ☐ Presente inativo (*non brisk*)

☐ Ausente

*** Nota:** Considerar a intensidade do infiltrado que permeia e infiltra entre as células neoplásicas. Ver item "IV.2 Espessura máxima (Breslow)".

-Manual de Laudos.indb 5 22/10/13 2:10 PM

IV.12 Regressão

☐ Presente ≥ 75% ☐ Ausente

☐ Presente < 75% ☐ Não avaliável

IV.13 Fase de crescimento

☐ Radial ☐ Vertical

☐ Não avaliável

IV.14 Linfonodos

☐ Linfonodo-sentinela (LS)* ☐ Número de LS examinados _____

☐ Linfonodos regionais (LR)

☐ Número de LR examinados _____

☐ Número de LR com metástase _____

Extensão extranodal

☐ Presente ☐ Ausente

* **Nota:** Localização e medida da metástase (subcapsular/intramedular).

IV.15 Metástase em trânsito*

☐ Presente ☐ Ausente

☐ Não avaliável

* **Nota:** Metástases identificadas em uma distância maior que 2 cm do melanoma, situadas entre o tumor e o primeiro local de linfonodos regionais.

IV.16 Estadiamento patológico

pTNM

☐ m (múltiplos) ☐ r (recorrente) ☐ y (pós-tratamento)

T – Tumor primário

☐ TX – O tumor primário não pode ser avaliado (p. ex., curetagem/regressão importante)

☐ T0 – Não há evidência de tumor primário

☐ Tis – Melanoma *in situ*

☐ T1 – Melanomas com 1 mm ou menos de espessura

☐ T2 – Melanomas com 1,01 a 2 mm de espessura

☐ T3 – Melanomas com 2,01 a 4 mm de espessura

☐ T4 – Melanomas com mais de 4 mm de espessura

A subclassificação a e b para T é determinada pela presença ou ausência de ulceração e número de mitoses por mm^2, de acordo com a Tabela 1.

-Manual de Laudos.indb 6 22/10/13 2:10 PM

Tabela 1 Subclassificação do tumor (melanoma cutâneo) segundo ulceração e mitoses.

Classificação T	Espessura (mm)	Ulceração/mitoses
T1	≤ 1	a: sem ulceração e mitoses ≤ 1/mm^2
		b: com ulceração ou mitoses ≥ 1/mm^2
T2	1,01 a 2	a: sem ulceração
		b: com ulceração
T3	2,01 a 4	a: sem ulceração
		b: com ulceração
T4	> 4	a: sem ulceração
		b: com ulceração

N – Linfonodos regionais

- ☐ NX – Pacientes cujos linfonodos não podem ser acessados (p. ex., previamente removidos por outra razão)
- ☐ N0 – Nenhuma metástase regional detectada
- ☐ N 1-3 – Metástase regional baseada no número de linfonodos com metástases e presença ou ausência de metástase intralinfática (metástase em trânsito ou satélite)

Nota: A subclassificação N 1-3 e a-b obedece a Tabela 2.

Tabela 2 Subclassificação dos linfonodos segundo a presença de metástases no melanoma cutâneo.

Classificação N	Número de linfonodos com metástase	Massa metastática nodal
N1	1 linfonodo	a: micrometástase*
		b: macrometástase**
N2	2 a 3 linfonodos	a: micrometástase*
		b: macrometástase**
N3	4 ou mais linfonodos ou linfonodos confluentes, ou metástase em trânsito ou satélite com linfonodos metastáticos	

* Nota: A micrometástase é diagnosticada após biópsia do LS e linfadenectomia regional (quando realizada).

** Nota: A macrometástase é definida como metástase linfonodal clinicamente detectável, confirmada por linfadenectomia regional ou quando as metástases nodais exibem extensão extracapsular macroscópica.

-Manual de Laudos.indb 7 22/10/13 2:10 PM

M – Metástases a distância

- ☐ M0 – Metástases a distância não detectáveis
- ☐ M1a – Metástases para pele, subcutâneo ou linfonodos a distância
- ☐ M1b – Metástases para pulmão
- ☐ M1c – Metástases para todos os outros sítios ou metástases a distância para qualquer sítio combinado com a desidrogenase lática (LDH) elevada no soro

Tabela 3 Subclassificação das metástases no melanoma cutâneo segundo a LDH no soro.

Classificação M	Local	LDH* no soro
M1a	Pele, subcutâneo ou linfonodos a distância	Normal
M1b	Metástases pulmonares	Normal
M1c	Todas as outras metástases viscerais	Normal
	Qualquer metástase a distância	Elevada

* **Nota:** A LDH no soro é incorporada na categoria M.

Bibliografia

College of American Pathologists (CAP); Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Clin Oncol 2009; 27:6199-620.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer staging handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Neves RI, Belfort FA, Brandão M, Castanheira D, Jorge D, Parro F et al. Relatório final do consenso nacional sobre o linfonodo-sentinela (LS) do Grupo Brasileiro de Melanoma. Acta Oncol Bras 2003; 23:499-503.

Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, Crowson AN, Didolkar M, McNiff JM et al. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. Northfield: College of American Pathologists, 2012.

The Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancers. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous malignant melanoma and regional lymph nodes. 2. ed. London: The Royal College of Pathologists, 2012. Disponível em: www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/cutaneous-malignantmelanoma.htm; acessado em: 17 de janeiro de 2013.

-Manual de Laudos.indb 8 22/10/13 2:10 PM

APÊNDICE

O PAPEL DO PATOLOGISTA NOS ESTUDOS MOLECULARES DO MELANOMA

Nos últimos dez anos, grandes avanços ocorreram no entendimento das vias de sinalização na gênese do melanoma. Esse progresso resultou em numerosos protocolos clínicos de terapia, tendo como objetivo bloquear sítios específicos de moléculas essenciais à sobrevivência das neoplasias, ditas terapias-alvo. Entretanto, a cada dia surgem novos relatos de resistência pelo encontro de mutações em diferentes vias de sinalização (Kudchadkar et al., 2012). Para exemplificar, a seguir serão descritos os casos de mutação dos genes *BRAF* e *CKIT*.

I. Gene *BRAF*

I.1 Introdução

Algumas mutações tornam a via permanentemente ativada, resultando em estímulo permanente à proliferação celular. Em melanomas, este tipo de ativação ocorre, entre outros, na via MAPK (proteína-quinases ativadas por mitógenos) (Sullivan e Flaherty, 2012). As mutações de um dos componentes desta via, *BRAF* (proteína-quinase do tipo serina-treonina), são encontradas em 50 a 70% das lesões. Sua frequência é significativamente alta nos melanomas extensivos superficiais. A mutação de *BRAF* mais frequente é a substituição de timina por adenina no códon 1796, dando origem à mutação V600E (substituição do aminoácido valina por ácido glutâmico na posição 600 da proteína) no éxon 15 do gene. A terapia-alvo com anticorpos anti-*BRAF* (p. ex., sorafenibe, vemurafenibe), introduzida em pacientes portadores de melanomas metastáticos disseminados, levou a extensas remissões, porém efêmeras, com duração de aproximadamente 6 meses, seguidas de recrudescimento da doença, resultante da proliferação de células com mutações em outros genes desta e de outras vias de sinalização (Flaherty et al., 2012; Flaherty, 2010).

I.2 Procedimento para fazer a pesquisa de mutação do gene *BRAF*

Os protocolos de pesquisa foram desenhados para pacientes em estádios avançados. Portanto, as terapêuticas foram desenhadas para mutações de *BRAF* em lesões metastáticas, e não em tumores primários. Há diversas formas de se detectar mutações de *BRAF*: por sequenciamento direto, por pirossequenciamento e por PCR através do COBAS®. Desde que validados, esses métodos têm sensibilidade e especificidade muito próximas.

-Manual de Laudos.indb 9 22/10/13 2:10 PM

I.3 Material enviado para teste

Embora o material congelado seja superior ao parafinado, na prática, este último tem sido utilizado com mais frequência. O material deve preferencialmente ser fixado em formol tamponado a 10%*. Deve-se encaminhar para teste o bloco de parafina da metástase, tomando-se o cuidado de escolher aquele que tiver mais tecido neoplásico íntegro.

II. Gene *CKIT*

II.1 Introdução

O *KIT* é um RTK (*receptor tirosine kinase*) para o SCF (*stem cell factor*), que é um fator de crescimento para os melanócitos que afetam a melanogênese, proliferação, migração e sobrevivência. A terapêutica para alguns tipos de leucemia e para o tumor gastrointestinal estromal (Gist) com imatinibe resultou em significativo avanço terapêutico. Em pacientes com melanomas acrais lentiginosos e de mucosas com mutação no éxon 11 de *KIT* (Torres-Cabala et al., 2009), o tratamento com imatinibe foi eficaz em pequena porcentagem de pacientes (Yamaguchi et al., 2011).

II.2 Procedimento para fazer a pesquisa de mutação do gene

O exame imuno-histoquímico para CD117 pode ter resultado positivo, porém há necessidade de realizar o sequenciamento direto para o gene *KIT*, que não está disponível em grande parte do território nacional.

II.3 Material enviado para teste

O material deve preferencialmente ser fixado em formol tamponado a 10%*. Deve-se encaminhar para teste o bloco de parafina da metástase, tomando-se o cuidado de escolher aquele que tiver mais tecido neoplásico íntegro.

* **Nota:** Numerosas pesquisas demonstram que tecidos fixados em formol tamponado são muito superiores para a extração do DNA utilizado no sequenciamento. Os patologistas devem estar atentos a esta prática, pois os novos testes moleculares serão diretamente dependentes da qualidade do tecido enviado.

III. Outras moléculas

Numerosos outros testes moleculares estão sendo desenvolvidos para protocolos de terapia-alvo. Destacam-se estudos com PTEN, AKT, Bcl-2, N-RAS, H-RAS, entre outros (Stahl et al., 2004; Bedikian et al., 2006; Kwong et al., 2012).

-Manual de Laudos.indb 10 22/10/13 2:10 PM

Bibliografia

Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol 2006; 24(29):4738-45.

Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012; 367(18):1694-703.

Flaherty KT. Narrative review: BRAF opens the door for therapeutic advances in melanoma. Ann Intern Med 2010; 153(9):587-91.

Kudchadkar R, Paraiso KH, Smalley KS. Targeting mutant BRAF in melanoma: current status and future development of combination therapy strategies. Cancer J 2012; 18(2):124-31.

Kwong LN, Costello JC, Liu H, Jiang S, Helms TL, Langsdorf AE et al. Oncogenic NRAS signaling differentially regulates survival and proliferation in melanoma. Nat Med 2012; 18(10):1503-1.

Stahl JM, Sharma A, Cheung M, Zimmerman M, Cheng JQ, Bosenberg MW et al. Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. Cancer Res 2004; 64(19):7002-10.

Sullivan RJ, Flaherty K. MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. Oncogene 2013; 32(19):2373-9.

Torres-Cabala CA, Wang WL, Trent J, Yang D, Chen S, Galbincea J et al. Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. Mod Pathol 2009; 22(11):1446-56.

Yamaguchi M, Harada K, Ando N, Kawamura T, Shibagaki N, Shimada S. Marked response to imatinib mesylate in metastatic acral lentiginous melanoma on the thumb. Clin Exp Dermatol 2011; 36(2):174-7.

-Manual de Laudos.indb 11 22/10/13 2:10 PM

2.1

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

Ricardo Silvestre e Silva Macarenco
Gilles Landman
Ilana Halpern
Mariangela Esther Alencar Marques

Este protocolo se aplica apenas a carcinoma neuroendócrino da pele (carcinoma de células de Merkel).

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C44 Pele
C44.1 Pálpebra
C44.2 Ouvido externo
C44.3 Pele de outras partes e de partes não especificadas da face
C44.4 Pele da cabeça e do pescoço
C44.5 Pele do tronco
C44.6 Pele do ombro e do membro superior
C44.7 Pele do quadril e do membro inferior
C44.8 Lesão sobreposta da pele
C44.9 Pele, SOE (exclui pele da vulva C51, do pênis C60.9 e do escroto C63.2)

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL DA PELE: BIÓPSIA INCISIONAL, EXCISÃO, REEXCISÃO, LINFADENECTOMIA

I. Identificação e resumo clínico

Outras neoplasias prévias ou concomitantes

☐ Não
☐ Sim. Qual(is) é(são) a(s) outra(s) neoplasia(s) e o(s) órgão(s) _____

-Manual de Laudos.indb 12 22/10/13 2:10 PM

II. Dados clínicos relevantes

Topografia _____

☐ Não especificada

Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia, *punch* ☐ Biópsia, *shave*

☐ Biópsia, outra (especificar) _____

☐ Exérese, fuso ☐ Exérese, ampla

☐ Exérese, outra (especificar) _____

☐ Curetagem

☐ Ampliação, fuso ☐ Ampliação, ampla

☐ Ampliação, outra (especificar) _____

☐ Outro (especificar) _____

☐ Não especificado

Exame intraoperatório de congelação

Tipo histológico (especificar) _____

Margens cirúrgicas

☐ Livres

☐ Comprometidas (especificar) _____

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia incisional

☐ Excisão

☐ Reexcisão

☐ Linfadenectomia, linfonodo-sentinela

☐ Linfadenectomia, linfonodos regionais (especificar) _____

☐ Outro (especificar) _____

☐ Não especificado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Tumor macroscópico

☐ Presente

☐ Não identificado

IV.2 Sítio tumoral

Especificar (se conhecido) _____

☐ Não especificado

-Manual de Laudos.indb 13 22/10/13 2:10 PM

IV.3 Tamanho tumoral

Maior dimensão _____ cm

☐ + Dimensões adicionais: _____ × _____ cm

☐ Indeterminado (em produtos de biópsia por *punch* ou biópsia incisional)

V. Exame microscópico

V.1 Espessura tumoral (ver Comentário VIII.1)

☐ + Espessura _____ mm

☐ + Espessura ao menos de_____ mm (em produtos de biópsia por *punch* ou biópsia incisional)

V.2 Nível de comprometimento (ver Comentário VIII.2)

☐ Epiderme (carcinoma *in situ*)
☐ Derme
☐ Subcutâneo
☐ Fáscia
☐ Músculo
☐ Cartilagem
☐ Osso

V.3 Margens

V.3.1 Margens periféricas

☐ Não podem ser acessadas

☐ Livres de neoplasia

Distância do carcinoma à margem mais próxima _____ mm

Especificar margem(ns), se possível _____

☐ Comprometidas por carcinoma

Especificar margem(ns), se possível_____

V.3.2 Margem profunda

☐ Não pode ser acessada

☐ Livre de neoplasia

Distância do carcinoma à margem mais próxima _____ mm

Especificar localização(ões), se possível _____

☐ Envolvida por carcinoma

Especificar localização(ões), se possível _____

V.4 Invasão angiolinfática (ver Comentário VIII.3)

☐ Não detectada
☐ Presente
☐ Indeterminada

-Manual de Laudos.indb 14 22/10/13 2:10 PM

V.5 Índice mitótico (ver Comentário VIII.4)

☐ < 1/mm^2

☐ Especificar _____/mm^2

V.6 Linfócitos intratumorais (ver Comentário VIII.5)

☐ Não identificados ☐ Presentes, não proeminentes

☐ Presentes, proeminentes

V.7 Padrão de crescimento tumoral (ver Comentário VIII.6)

☐ Nodular ☐ Infiltrativo

V.8 Presença de neoplasia secundária (ver Comentário VIII.7)

☐ Presente (especificar tipo) _____

☐ Não identificada

V.9 Linfonodos (apenas se houver linfonodos presentes no espécime) (ver Comentário VIII.8)

Número de linfonodos-sentinela examinados _____

Número total de linfonodos examinados (sentinela e não sentinela) _____

Número de linfonodos com metástase _____

Tumor macroscópico

☐ Presente

☐ Não identificado

☐ Indeterminado

Tamanho do maior foco metastático _____ mm

Extensão extranodal

☐ Presente

☐ Não identificada

V.10 Estadiamento patológico (pTNM) (ver Comentário VIII.9)

Descritores TNM (quando aplicável)

☐ m (múltiplos)

☐ r (recorrente)

☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário

☐ pTX – Tumor primário não pode ser verificado

-Manual de Laudos.indb 15 22/10/13 2:10 PM

☐ pT0 – Ausência de evidência de tumor primário (por exemplo, apresentação nodal/metastática sem tumor primário associado)
☐ pTis – Tumor primário *in situ*
☐ pT1 – Dimensão máxima tumoral igual ou menor que 2 cm
☐ pT2 – Dimensão máxima tumoral maior que 2 cm, até 5 cm
☐ pT3 – Dimensão máxima tumoral maior que 5 cm
☐ pT4 – Tumor primário invade osso, músculo, fáscia ou cartilagem

pN – Linfonodos regionais

☐ pNX – Linfonodos não examinados histopatologicamente
☐ pN0 – Linfonodos negativos ao exame histopatológico
☐ pN1 – Metástase em linfonodo(s) regional(is)
☐ pN1a – Micrometástase
☐ pN1b – Macrometástase
☐ pN2 – Metástase em trânsito

pM – Metástases a distância

☐ Não aplicável
☐ pM1 – Metástase além de linfonodos regionais
☐ pM1a – Metástase para pele, tecido subcutâneo ou linfonodo a distância
☐ pM1b – Metástase para pulmão
☐ pM1c – Metástase para qualquer outro sítio visceral

V.11 Achados patológicos adicionais

Especificar _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

VI.1 Produto de excisão de lesão de pele

- Carcinoma de células de Merkel, localizado na pele do pescoço, medindo 3,3 × 2,7 × 2,1 cm e 0,8 mm de espessura.
- Nível de comprometimento: derme.
- Presença de infiltração angiolinfática.
- Índice mitótico: 2 mitoses/mm^2.
- Linfócitos intratumorais: presentes, em número não proeminente.
- Padrão de crescimento: infiltrativo.
- Lesão associada: presente, carcinoma epidermoide bem diferenciado focal.

-Manual de Laudos.indb 16 22/10/13 2:10 PM

- Margens periféricas livres, sendo de 5 mm a menor distância da neoplasia à margem mais próxima.
- Margem profunda livre de neoplasia, sendo de 8 mm a menor distância da neoplasia à margem.
- Linfonodo-sentinela livre de neoplasia metastática (avaliação realizada por HE e por imuno-histoquímica; total de linfonodos avaliados: 1).
- Estadiamento patológico: pT2, pN0.

VII. Considerações gerais

Este protocolo é fundamentalmente baseado na sétima edição do manual da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e no protocolo do College of American Pathologists sobre carcinoma de células de Merkel. O uso do sumário não é obrigatório em produtos de biópsia por *punch* ou por *shave*. Em razão da raridade dos carcinomas de células de Merkel (CCM), há escassez de estudos prospectivos de longo seguimento com número adequado de pacientes que correlacionem características histopatológicas e prognóstico, de modo que o estadiamento proposto pela AJCC é amplamente baseado na casuística e na experiência isolada de grandes centros de tratamento oncológico. Apesar de o estadiamento vigente ser considerado o melhor preditor de sobrevida, não há consenso até o momento sobre qual a melhor metodologia a ser empregada para estadiar esta neoplasia. Por exemplo, embora a crescente evidência da espessura da neoplasia tenha correlação com a recorrência local e pior sobrevida, esse parâmetro ainda não é empregado no estadiamento atual de CCM. Assim, recomenda-se a inclusão de dados adicionais nos relatórios de anatomia patológica (como espessura tumoral, nível de comprometimento, infiltração angiolinfática), que apesar de não serem utilizados diretamente no estadiamento, podem ser de utilidade em decisões terapêuticas individualizadas.

O diagnóstico histopatológico de CCM deve ser confirmado sempre que possível com imuno-histoquímica, com a finalidade de afastar outros tumores de células pequenas redondas e azuis, mais notadamente a metástase cutânea de carcinoma de pequenas células do pulmão. Nesse sentido, o painel deve incluir ao menos CK20 e TTF1, pois o primeiro apresenta alta sensibilidade (é expresso em cerca de 90% dos casos de CCM), e o segundo é expresso em cerca de 83 a 100% dos casos de carcinomas de pequenas células do pulmão e praticamente negativo em CCM. O perfil imuno-histoquímico clássico da neoplasia é dado por CK7-/CK20+, TTF1-. Casos de CCM com perfis CK7+/CK20+, CK7+/ CK20- e CK7-/CK20- estão bem documentados na literatura, porém são exceções. Outros anticorpos devem ser adicionados ao painel (cromogranina, sinaptofisina, S100, CD45) com a finalidade de se afastar outras neoplasias de células pequenas redondas e azuis. O anticorpo policlonal

-Manual de Laudos.indb 17 22/10/13 2:10 PM

CM2B4 (antiepítopo antigênico do antígeno MCV T) é expresso em cerca de apenas 67% dos casos de CCM, porém futuros estudos serão de utilidade para a validação do uso deste anticorpo com finalidade diagnóstica em CCM.

O uso de métodos moleculares, como PCR, para evidenciar DNA do vírus poliorna do CCM no tecido tumoral para fins diagnósticos não é recomendado até o momento, dada a presença de DNA deste vírus em outras neoplasias cutâneas, extracutâneas e em tecidos normais, sendo, portanto, um achado inespecífico.

VIII. Comentários

VIII.1 Espessura tumoral

Estudos recentes têm demonstrado que a medida da espessura (obtida de modo similar ao de melanomas) é o fator prognóstico que melhor se correlaciona à metástase linfonodal e à sobrevida doença-específica, em comparação à dimensão máxima da neoplasia.

VIII.2 Nível de comprometimento

Estudos retrospectivos têm demonstrado que neoplasias que envolvem o subcutâneo têm pior prognóstico em comparação a tumores restritos à derme. Tumores que envolvem estruturas extracutâneas (fáscia, músculo, osso e cartilagem) são estadiados como pT4.

VIII.3 Invasão angiolinfática

A presença de invasão angiolinfática tem sido demonstrada como fator preditor de recorrência local e mortalidade relacionada à doença em alguns estudos retrospectivos de grandes casuísticas. Outros estudos retrospectivos não demonstraram a mesma associação.

VIII.4 Atividade mitótica

A presença de > 10 figuras de mitoses/campo de grande aumento (CGA) microscópico tem sido correlacionada com maior tamanho tumoral e pior prognóstico. No entanto, a definição de grande aumento microscópico não foi especificada em nenhum estudo até o momento. Portanto, o ato de reportar figuras de mitose por área (mm^2) tem maior potencial de reprodutibilidade interobservadores. Nesse último método, a ausência de mitoses pode ser reportada como "< 1 mm^2".

Limites universalmente aceitos como de alto ou baixo risco para a contagem de figuras de mitose não foram estabelecidos para nenhum dos dois métodos, sendo facultado ao patologista o modo de relatar este item.

-Manual de Laudos.indb 18 22/10/13 2:10 PM

VIII.5 Infiltração linfocitária peritumoral

Definido como linfócitos presentes na interface da neoplasia com o estroma, este dado histopatológico é de valor prognóstico controverso, porém, ao contrário do melanoma, tem sido associado a um pior prognóstico em CCM. Não há consenso sobre a metodologia para avaliar o infiltrado inflamatório em CCM. Assim, sugere-se a metodologia já aplicada em melanomas: ausência de linfócitos intratumorais; presença de discreta infiltração do tumor por linfócitos; presença de intensa infiltração do tumor por linfócitos.

VIII.6 Padrão de crescimento tumoral

Pode ser nodular ou infiltrativo. O padrão de crescimento nodular é definido como boa circunscrição da neoplasia em relação ao estroma adjacente. O padrão de crescimento infiltrativo é definido como ausência de boa circunscrição em relação ao estroma adjacente. Tumores que apresentam ambos os padrões de crescimento devem ser classificados como infiltrativos. Dados preliminares sugerem que o padrão de crescimento nodular esteja associado a melhor sobrevida, se comparado ao padrão infiltrativo.

VIII.7 Presença de segunda neoplasia maligna (independente)

O CCM tem apresentado correlação com neoplasias cutâneas e hematológicas, principalmente o carcinoma epidermoide e a leucemia mieloide crônica. Existe evidência de pior prognóstico em casos em que há segunda neoplasia maligna concomitante ou não ao CCM.

VIII.8 Avaliação de linfonodos

A micrometástase de CCM é definida como a doença metastática linfonodal identificada ao exame histopatológico, mas não detectável clinicamente. A macrometástase é definida como doença metastática linfonodal clinicamente detectável (seja pelo exame clínico ou por exames de imagem), confirmada por exame patológico (seja histopatológico ou citopatológico – por punção aspirativa por agulha fina). O patologista pode não ter acesso a essa informação clínica completa, de modo que a subdivisão das categorias N é opcional.

A metástase em trânsito é definida como lesão distinta da neoplasia primária, sendo localizada distalmente à lesão primária ou entre esta e a respectiva cadeia linfonodal.

A avaliação de linfonodos deve incluir a realização de imuno-histoquímica em casos negativos ao exame histopatológico convencional, sendo considerados negativos para neoplasia apenas após confirmação por imuno-histoquímica. O painel imuno-histoquímico nesse contexto deve incluir ao menos um anticorpo (CK20, AE1/

-Manual de Laudos.indb 19 22/10/13 2:10 PM

AE3, CK116, Cam 5.2, CD56, sinaptofisina e/ou cromogranina). Células tumorais isoladas em um linfonodo são classificadas como micrometástase, e o respectivo estadiamento identificado como pN1a.

VIII.9 Estadiamento patológico

Pacientes sem evidência de metástase regional ou a distância (tanto clínica quanto patologicamente) são divididos em dois estádios: (I) para tumores de até 2 cm de tamanho, inclusive, e (II) para tumores primários maiores que 2 cm. Os estádios I e II são subdivididos em A e B, com base no método de avaliação linfonodal. Grupos de pacientes que têm linfonodos de drenagem comprovadamente negativos, por histopatologia, têm melhor sobrevida (sendo substadiados como "A"), se comparados com grupos de pacientes cujos linfonodos foram avaliados apenas clinicamente (sendo este último grupo subestadiado como "B"). O estádio II tem um subestadiamento adicional (IIC) para tumores com invasão extracutânea (T4) e *status* linfonodal negativo, independentemente do modo como o *status* linfonodal tenha sido definido (microscópica ou clinicamente). O estádio III também é subdividido em IIIA, para pacientes com micrometástase linfonodal, e IIIB, para pacientes com macrometástase linfonodal (ver, no Comentário VIII.8, as definições de micrometástases e macrometástases linfonodais em CCM). Não há subgrupos para o CCM de estádio IV.

Tabela 1 Estadiamento clinicopatológico do carcinoma de células de Merkel.

Grupo/estádio	T	N	M
0	Tis	cN0, pN0/pNx	M0
IA	T1	cN0, pN0	M0
IB	T1	cN0, pNx	M0
IIA	T2/T3	cN0, pN0	M0
IIB	T2/T3	cN0, pNx	M0
IIC	T4	cN0, pN0/pNx	M0
IIIA	Qualquer T	cN0, pN1	M0
IIIB	Qualquer T	cN1, pN1/N2	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Bibliografia

Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3.870 cases: a population based study. J Cutan Pathol 2010; 37(1):20-7.

-Manual de Laudos.indb 20 22/10/13 2:10 PM

Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. Cancer 2008; 113(9):2549-58.
Andres C, Belloni B, Flaig MJ. Value of Merkel cell polyomavirus DNA detection in routine pathology. Am J Dermatopathol 2011; 33(3):329-30.
Busam KJ, Jungbluth AA, Rekthman N, Coit D, Pulitzer M, Bini J et al. Merkel cell polyomavirus expression in Merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas. Am J Surg Pathol 2009; 33(9):1378-85.
Calder KB, Smoller BR. New insights into merkel cell carcinoma. Adv Anat Pathol 2010; 17(3):155-61.
Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 Aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. Arch Pathol Lab Med 2001; 125(2):228-31.
Duprat JP, Landman G, Salvajoli JV, Brechtbühl ER. A review of the epidemiology and treatment of Merkel cell carcinoma. Clinics (São Paulo) 2011; 66(10):1817-23.
Fields RC, Coit DG. Is a "Merkel" just like a melanoma? The pathologic analysis of Merkel cell carcinoma specimens. Ann Surg Oncol 2012; 19(11):3304-6.
Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5.823 cases as the basis of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol 2010; 63(5):751-61.
Lim CS, Whalley D, Haydu LE, Murali R, Tippett J, Thompson JF et al. Increasing tumor thickness is associated with recurrence and poorer survival in patients with Merkel cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2012; 19(11):3325-34.
Rao P, Balzer BL, Lemos BD, Liegeois NJ, McNiff JM, Nghiem P et al. Protocol for the examination of specimens from patients with Merkel cell carcinoma of the skin. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(3):341-4.

-Manual de Laudos.indb 21 22/10/13 2:10 PM

2.2

CARCINOMA BASOCELULAR DA PELE

Ilana Halpern
Gilles Landman
Mariangela Esther Alencar Marques
Ricardo Silvestre e Silva Macarenco

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C44 Pele
C44.1 Pálpebra
C44.2 Ouvido externo
C44.3 Pele de outras partes e de partes não especificadas da face
C44.4 Pele da cabeça e do pescoço
C44.5 Pele do tronco
C44.6 Pele do ombro e do membro superior
C44.7 Pele do quadril e do membro inferior
C44.8 Lesão sobreposta da pele
C44.9 Pele, SOE (exclui pele da vulva C51, do pênis C60.9 e do escroto C63.2)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Topografia _____

☐ Não especificada

II.2 Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia, *punch* ☐ Biópsia, *shave*

☐ Biópsia, outra (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 22 22/10/13 2:10 PM

☐ Exérese, fuso ☐ Exérese, ampla
☐ Exérese, outra (especificar) _____
☐ Curetagem
☐ Ampliação, fuso ☐ Ampliação, ampla
☐ Ampliação, outra (especificar) _____
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não especificado

II.3 Exame intraoperatório de congelação

Tipo histológico _____

Margens cirúrgicas

☐ Livres
☐ Comprometidas (especificar) _____

III. Exame macroscópico

III.1 Medidas do espécime

Maior eixo _____ mm
Menor eixo _____ mm
Espessura _____ mm

III.2 Medidas da lesão

Diâmetro máximo _____ mm
Espessura _____ mm
☐ Não avaliável

III.3 Distância da lesão à margem mais próxima

_____ mm

(especificar quando possível)_____

☐ Não avaliável

IV. Exame microscópico

IV.1 Subtipo (OMS)

Componente de baixo risco

☐ Superficial ☐ Nodular*
☐ Pigmentado

* **Nota:** O subtipo nodular inclui variantes cística, adenoide/pseudoglandular, queratótica

-Manual de Laudos.indb 23 22/10/13 2:10 PM

Componente de alto risco, se presente

☐ Infiltrativo/esclerodermiforme ☐ Micronodular

☐ Carcinoma basoescamoso

IV.2 Dados a seguir são aplicáveis apenas para neoplasias com componente de alto risco

Nível de invasão

☐ Dérmico ☐ Extradérmico

Se extradérmico, especificar

☐ Hipoderme ☐ Cartilagem

☐ Músculo ☐ Tendão/paratendão

☐ Fáscia ☐ Periósteo

☐ Pericôndrio ☐ Osso

IV.3 Invasão perineural

☐ Não detectada ☐ Presente

☐ Não avaliável

IV.4 Invasão angiolinfática

☐ Não detectada ☐ Presente

☐ Não avaliável

IV.5 Margens cirúrgicas

Periféricas

☐ Comprometidas ☐ Livres, 1 a 5 mm

☐ Livres, < 1 mm ☐ Livres, > 5 mm

Profunda

☐ Comprometida ☐ Livre, 1 a 5 mm

☐ Livre, < 1 mm ☐ Livre, > 5 mm

IV.6 Diâmetro máximo > 20 mm

☐ Não ☐ Sim

IV.7 Estadiamento patológico TNM (AJCC7)

IV.8 Risco patológico (NICE)

☐ Baixo risco ☐ Alto risco

-Manual de Laudos.indb 24 22/10/13 2:10 PM

V. Diagnóstico final (exemplo)

Pele (dorso – exérese em fuso): carcinoma basocelular nodular, com componente micronodular e diâmetro máximo de 8 mm. Invasão até a derme. Presença de invasão perineural. Não foi detectada invasão angiolinfática.

Margens cirúrgicas periféricas: livres de neoplasia (1 a 5 mm).

Margem cirúrgica profunda: livre de neoplasia (> 5 mm).

Nota 1: Alto risco patológico (NICE).

Nota 2: Estadiamento patológico TNM (AJCC7): pT1 pNX pMX.

VI. Comentários

VI.1 Processamento macroscópico

1. Orientar a fixação do material em formalina tamponada a 10%.
2. Pintar margens com tinta adequada nos espécimes excisionais.
3. O processamento depende do tamanho do espécime, se a lesão for visível, da posição da lesão no espécime, uniformidade da lesão e tipo de processamento histológico. As diferentes variáveis devem ser consideradas em cada caso.
4. Se utilizado o processamento rápido, os cortes devem ter até 2 a 3 mm de espessura; se convencional, até 4 a 5 mm.
5. Se a lesão for visível, realizar cortes paralelos ao longo do maior eixo, em intervalos regulares, com representação das margens periférica e profunda mais próximas à lesão.
6. Espécimes menores de 10 mm devem ser representados na totalidade; acima de 10 mm, levar em conta a proximidade da lesão à margem, espessura da lesão, uniformidade e características incomuns.
7. Se a lesão não for visualizada, representar o espécime na totalidade.
8. Espécimes com pontos de reparo: realizar cortes representativos da lesão, margens periféricas designadas e margem profunda.
9. Se a lesão for pigmentada, realizar cortes paralelos através de toda a lesão, sem seccioná-la ao meio, para não prejudicar o microestadiamento, caso resulte em melanoma maligno.
10. Cortes histológicos de espessuras diferentes e mais de dois cortes por bloco incorrem em aumento do risco de orientação e seccionamento incorretos, com perda potencial dos dados para diagnóstico e avaliação das margens.

VI.2 Risco patológico

Tumores com ao menos uma das seguintes características são considerados como alto risco patológico (diretrizes clínicas segundo o National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE], do Reino Unido):

-Manual de Laudos.indb 25 22/10/13 2:10 PM

- Padrão de crescimento: infiltrativo/esclerodermiforme e/ou micronodular.
- Diferenciação: basoescamoso.
- Nível de invasão: extradérmico.
- Invasão perineural: presente.
- Invasão vascular angiolinfática: presente.
- Estádio TNM: pT2, pT3, pT4.

O alto risco patológico está associado a maior risco clínico para recidiva e/ou potencial metastático. Essa informação é essencial para os adequados manejo clínico, tratamento e estabelecimento das margens. Informações clínicas adicionais, desconhecidas ou incertas no momento da emissão do laudo podem alterar o risco de baixo para alto.

VI.3 Diferenciação histológica

Diferentes tipos de diferenciação histológica do carcinoma basocelular não precisam ser registrados no laudo. Os tipos relatados são extensos e incluem pigmentado, adamantinoide, células granulares, células claras, células gigantes, células em anel de sinete, adenoide, queratótico, pleomórfico, com diferenciação ductal/glandular/anexial (écrina, apócrina, sebácea, infundibulocística, folicular, matrical) e com diferenciação mioepitelial ou neuroendócrina.

VI.4 Laudo de biópsia incisional, incluindo *punch*, *shave* e curetagem

Quando o procedimento é realizado apenas para estabelecer o diagnóstico, os dados devem restringir-se ao diagnóstico e aos indicadores de alto risco patológico.

VI.5 Estadiamento patológico (exclui carcinomas da pálpebra, vulva e pênis)

T – Tumor primário

- ☐ TX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma *in situ*
- ☐ T1 – Tumor com 20 mm ou menos em sua maior dimensão
- ☐ T2 – Tumor com mais de 20 mm em sua maior dimensão
- ☐ T3 – Tumor que invade a maxila, a mandíbula, a órbita ou o osso temporal
- ☐ T4 – Tumor que invade o esqueleto (axial ou apendicular) ou invasão perineural da base do crânio

N – Linfonodos regionais

- ☐ NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais

-Manual de Laudos.indb 26 22/10/13 2:10 PM

☐ N1 – Metástase em linfonodo único ipsilateral, com 30 mm ou menos em sua maior dimensão
☐ N2a – Metástase em linfonodo único ipsilateral com mais de 30 mm e menos de 60 mm em sua maior dimensão
☐ N2b – Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum com mais de 60 mm em sua maior dimensão
☐ N2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 60 mm em sua maior dimensão
☐ N3 – Metástase em linfonodo com mais de 60 mm em sua maior dimensão

M – Metástases a distância

☐ MX – Metástase a distância não pode ser avaliada
☐ M0 – Ausência de metástase a distância
☐ M1 – Metástases a distância

VI.6 Grupos prognósticos (Tabela 2)

Tabela 2 Grupos prognósticos do carcinoma basocelular da pele.

Grupo	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N2	M0
IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

-Manual de Laudos.indb 27 22/10/13 2:10 PM

VI.7 Imuno-histoquímica

Painéis recomendados na distinção entre:

1. Carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC)
   CBC: BerEP4+, CD10+, EMA–
   CEC: BerEP4–, CD10-, EMA+
2. CBC e tricoblastoma/tricoepitelioma (Trico)
   CBC: receptor de andrógeno (RA)+, CK20– (células de Merkel), D2–40–, CD 10– (estroma), CK15– (na periferia dos blocos basaloides)
   Trico: RA–, CK20+ (células de Merkel), D2-40+ (na periferia dos blocos basaloides), CD 10+ (estroma), CK15+ (na periferia dos blocos basaloides)
3. CBC infiltrativo/esclerodermiforme: CK15–, CEA–
   Tricoepitelioma desmoplásico: CK15+, CEA–
   Carcinoma anexial microcístico: CK15+, CEA+ (ductos)
4. CBC: BerEP4+, EMA–, adipofilina–
   Sebaceoma: BerEP4–, EMA+, adipofilina+

Bibliografia

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer staging handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Hoang MP. Role of immunohistochemistry in diagnosing tumors of cutaneous appendages. Am J Dermatopathol 2011; 33:765-74.

Tebcherani AJ, Andrade Jr HF, Sotto MN. Diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing trichoepithelioma and basal cell carcinoma: evaluation using tissue microarray samples. Modern Pathology 2012; 25:1345-53.

The Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma. 2. ed. London: The Royal College of Pathologists, 2012. Disponível em: www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/cutaneous-basal.htm; acessado em: 13 de janeiro de 2013.

-Manual de Laudos.indb 28 22/10/13 2:10 PM

2.3

CARCINOMA ESPINOCELULAR DA PELE

Ilana Halpern
Gilles Landman
Mariangela Esther Alencar Marques
Ricardo Silvestre e Silva Macarenco

Utilização do protocolo opcional para tumores menores ou iguais a 20 mm de diâmetro.

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C44 Pele
C44.1 Pálpebra
C44.2 Ouvido externo
C44.3 Pele de outras partes e de partes não especificadas da face
C44.4 Pele da cabeça e do pescoço
C44.5 Pele do tronco
C44.6 Pele do ombro e do membro superior
C44.7 Pele do quadril e do membro inferior
C44.8 Lesão sobreposta da pele
C44.9 Pele, SOE (exclui pele da vulva C51, do pênis C60.9 e do escroto C63.2)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Topografia _____

☐ Não especificada

-Manual de Laudos.indb 29 22/10/13 2:10 PM

II.2 Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia, *punch* ☐ Biópsia, *shave*

☐ Biópsia, outra (especificar) _____

☐ Exérese, fuso ☐ Exérese, ampla

☐ Exérese, outra (especificar) _____

☐ Curetagem

☐ Ampliação, fuso ☐ Ampliação, ampla

☐ Ampliação, outra (especificar) _____

☐ Linfadenectomia, linfonodo(s)-sentinela

☐ Linfadenectomia, linfonodos regionais (especificar) _____

☐ Outro (especificar) _____

☐ Não especificado

III. Exame intraoperatório de congelação

Tipo histológico _____

Margens cirúrgicas

☐ Livres

☐ Comprometidas (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Medidas do espécime

Maior eixo _____ mm Menor eixo _____ mm

Espessura _____ mm

IV.2 Medidas da lesão

Diâmetro máximo _____ mm

Espessura _____ mm

☐ Não avaliável

IV.3 Distância da lesão à margem mais próxima

_____ mm (especificar quando possível) _____

☐ Não avaliável

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico (marcar todos os que se aplicam)

☐ Acantolítico ☐ Desmoplásico

☐ Fusocelular (sarcomatoide) ☐ Verrucoso

-Manual de Laudos.indb 30 22/10/13 2:10 PM

☐ Adenoescamoso
☐ Associado à doença de Bowen
☐ Tipo queratoacantoma
☐ Outro (especificar) _____

V.1.1 Grau histológico (ver Comentário VII.2)

☐ GX – Não avaliável
☐ G1 – Bem diferenciado
☐ G2 – Moderadamente diferenciado
☐ G3 – Pouco diferenciado
☐ G4 – Indiferenciado

V.1.2 Nível de invasão (Clark)

☐ Não se aplica
☐ I (carcinoma *in situ*)
☐ II (carcinoma ocupa parcialmente a derme papilar)
☐ III (carcinoma preenche e expande a derme papilar)
☐ IV (carcinoma invade a derme reticular)
☐ V (carcinoma invade a hipoderme)
☐ Estruturas extracutâneas (especificar)
  ☐ Músculo
  ☐ Fáscia
  ☐ Pericôndrio
  ☐ Cartilagem
  ☐ Tendão/paratendão
  ☐ Periósteo
  ☐ Osso

V.1.3 Espessura máxima do tumor

☐ < 2 mm
☐ 2 a 4 mm
☐ > 4 mm
☐ Pelo menos _____ mm (se margem profunda comprometida)

V.1.4 Invasão perineural

☐ Não detectada
☐ Não avaliável
☐ Presente

V.1.5 Invasão angiolinfática

☐ Não detectada
☐ Não avaliável
☐ Presente

V.1.6 Margens cirúrgicas

Periféricas (especificar quando designadas)

☐ Comprometidas _____
☐ Livres, < 1 mm _____
☐ Livres, 1 a 5 mm _____
☐ Livres, > 5 mm _____

-Manual de Laudos.indb 31 22/10/13 2:10 PM

Profunda

☐ Comprometida ☐ Livre, 1 a 5 mm

☐ Livre, < 1 mm ☐ Livre, > 5 mm

V.1.7 Diâmetro máximo > 20 mm

☐ Não ☐ Sim

V.1.8 Linfadenectomia

Topografia

☐ Axilar ☐ Inguinal

☐ Outra (especificar) _____

Lateralidade

☐ Direita ☐ Esquerda

☐ Linfonodos não evidenciados

☐ Número de linfonodos examinados (especificar) _____

☐ Número de linfonodos examinados não pode ser determinado (explicar) _____

_____

☐ Número de linfonodos comprometidos por carcinoma metastático (especificar) _____

☐ Número de linfonodos comprometidos não pode ser determinado (explicar) _

_____

Linfonodos comprometidos

☐ Ipsilateral ☐ Contralateral ☐ Bilateral

Medida do maior foco metastático

☐ ≤ 30 mm ☐ > 30 e ≤ 60 mm ☐ > 60 mm

Extensão extracapsular

☐ Presente ☐ Não evidenciada

V.1.9 Risco patológico (NICE) (ver Comentário VII.3)

☐ Baixo risco ☐ Alto risco

V.1.10 Estadiamento patológico TNM (AJCC7, 2010) (ver Comentário VII.5)

pT _____ pN _____ pM _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Pele (antebraço – exérese em fuso): carcinoma espinocelular bem diferenciado (grau histológico 1), invasivo, com diâmetro máximo de 13 mm e espessura maior do que 2 e menor do que 4 mm. Nível de Clark 3.

Não foi detectada invasão perineural ou angiolinfática.

Margens cirúrgicas periféricas: livres de neoplasia (1 a 5 mm).

Margem cirúrgica profunda: livre de neoplasia (> 5 mm).

-Manual de Laudos.indb 32 22/10/13 2:10 PM

Nota 1: Baixo risco patológico (NICE).
Nota 2: Estadiamento patológico: pT1 pNX pMX.

VII. Comentários

VII.1 Processamento macroscópico

1. Orientar a fixação do material em formalina tamponada a 10%.
2. Pintar margens com tinta adequada nos espécimes excisionais.
3. O processamento depende do tamanho do espécime, se a lesão for visível, da posição da lesão no espécime, uniformidade da lesão e tipo de processamento histológico. As diferentes variáveis devem ser consideradas em cada caso.
4. Se for utilizado o processamento rápido, os cortes devem ter até 2 a 3 mm de espessura; se convencional, até 4 a 5 mm.
5. Se a lesão for visível, realizar cortes paralelos ao longo do maior eixo, em intervalos regulares, com representação das margens periféricas e profunda mais próximas à lesão.
6. Espécimes menores do que 10 mm devem ser representados na totalidade; maiores de 10 mm, levar em conta a proximidade da lesão à margem, espessura da lesão, uniformidade e características incomuns.
7. Se a lesão não for visualizada, representar o espécime na totalidade.
8. Espécimes com pontos de reparo: realizar cortes representativos da lesão, margens periféricas designadas e margem profunda.
9. Se a lesão for pigmentada, realizar cortes paralelos por toda a lesão, sem seccioná-la ao meio, para não prejudicar o microestadiamento, caso resulte em melanoma maligno.
10. Cortes histológicos de espessuras diferentes e mais de dois cortes por bloco incorrem em aumento do risco de orientação e seccionamento incorretos, com perda potencial dos dados para diagnóstico e avaliação das margens.

VII.2 Diferenciação histológica

- Grau 1: Tumores bem diferenciados são caracterizados por epitélio escamoso com queratinização facilmente reconhecível e abundante, pontes intercelulares prontamente evidentes, mínimo pleomorfismo, atividade mitótica essencialmente basal.
- Grau 2: Tumores moderadamente diferenciados apresentam maior desorganização estrutural e diferenciação escamosa menos óbvia, pleomorfismo mais pronunciado; as figuras de mitose podem ser numerosas.
- Grau 3: Tumores pouco diferenciados exibem raras pontes intercelulares e pequenos focos de queratinização, podendo ser difícil estabelecer a presença de diferenciação escamosa.
- Grau 4: Tumores indiferenciados ou anaplásicos.

-Manual de Laudos.indb 33 22/10/13 2:10 PM

Como alternativa, pode ser utilizada a classificação histológica de Broders (1932):

- Grau 1: 75% ou mais da lesão é bem diferenciada.
- Grau 2: 51 a 74% da lesão é bem diferenciada.
- Grau 3: 25 a 50% da lesão é bem diferenciada.
- Grau 4: menos de 25% da lesão é bem diferenciada.

VII.3 Risco patológico

Tumores com ao menos uma das seguintes características são considerados de alto risco patológico (diretrizes clínicas segundo o National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE], do Reino Unido):

- Grau de diferenciação: pouco diferenciado.
- Subtipo histológico de alto grau: presente (acantolítico, desmoplásico, fusocelular/metaplásico/sarcomatoide/adenoescamoso, associado a doença de Bowen).
- Espessura (Breslow): > 4 mm.
- Nível de Clark: ≥ 5 (hipoderme).
- Invasão perineural: presente.
- Invasão angiolinfática: presente.
- Estádio TNM: pT2, pT3, pT4.

O alto risco patológico está associado a maior risco clínico para recidiva e/ou potencial metastático. Essa informação é essencial para os adequados manejo clínico, tratamento e estabelecimento das margens. Informações clínicas adicionais, desconhecidas ou incertas no momento da emissão do laudo podem alterar o risco de baixo para alto.

VII.4 Laudo de biópsia incisional, incluindo *punch*, *shave* e curetagem

Quando o procedimento é realizado apenas para estabelecer o diagnóstico, os dados devem restringir-se ao diagnóstico e aos indicadores de alto risco patológico.

VII.5 Estadiamento patológico (exclui carcinomas da pálpebra, da vulva e do pênis)

T – Tumor primário

- ☐ TX – Não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma *in situ*
- ☐ T1 – Tumor com 20 mm ou menos em sua maior dimensão e com menos de duas características de alto risco*
- ☐ T2 – Tumor com mais de 20 mm em sua maior dimensão ou qualquer medida, e duas ou mais características de alto risco*
- ☐ T3 – Tumor que invade a maxila, a mandíbula, a órbita ou o osso temporal

-Manual de Laudos.indb 34 22/10/13 2:10 PM

☐ T4 – Tumor que invade o esqueleto (axial ou apendicular) ou invasão perineural da base do crânio

* **Nota:** Características de alto risco para estadiamento do tumor primário (T):

- Espessura do tumor > 2 mm.
- Nível de Clark ≥ 4.
- Invasão perineural.
- Topografia: orelha, lábio (não mucoso, exclui vermelhão).
- Diferenciação: pouco diferenciado ou indiferenciado.

N – Linfonodos regionais

☐ NX – Não podem ser avaliados
☐ N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
☐ N1 – Metástase em linfonodo único ipsilateral, com 30 mm ou menos em sua maior dimensão
☐ N2a – Metástase em linfonodo único ipsilateral com mais de 30 mm e menos de 60 mm em sua maior dimensão
☐ N2b – Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum com mais de 60 mm em sua maior dimensão
☐ N2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 60 mm em sua maior dimensão
☐ N3 – Metástase em linfonodo com mais de 60 mm em sua maior dimensão

M – Metástases a distância

☐ MX – A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
☐ M0 – Ausência de metástase a distância
☐ M1 – Metástase a distância

VII.6 Grupos prognósticos (Tabela 1)

Tabela 1 Grupos prognósticos do carcinoma espinocelular da pele.

Grupo	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0

(continua)

-Manual de Laudos.indb 35 22/10/13 2:10 PM

Tabela 1 Grupos prognósticos do carcinoma espinocelular da pele. (*continuação*)

Grupo	T	N	M
III	T3	N2	M0
IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

VII.7 Imuno-histoquímica

Painéis recomendados na distinção entre:

1. Carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC)
   CBC: BerEP4+, CD10+, EMA–
   CEC: BerEP4–, CD10–, EMA+
2. CEC: CK15–, CEA+ (células tumorais)
   Porocarcinoma: CK15+, CEA+ (ductos)
3. CEC: BerEP4–, adipofilina–, CAM 5.2–
   Carcinoma sebáceo: BerEP4+, adipofilina+, CAM5.2+

Bibliografia

College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with squamous cell carcinoma of the skin (June, 2012). Disponível em: www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/SkinSquamousCell_12protocol.pdf; acessado em: 13 de maio de 2013.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer staging handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Hoang MP. Role of immunohistochemistry in diagnosing tumors of cutaneous appendages. Am J Dermatopathol 2011; 33:765-74.

The Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous squamous cell carcinoma and regional lymph nodes. 2. ed. London: The Royal College of Pathologists, 2012. Disponível em: www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/cutaneous-squamous.htm; acessado em: 13 maio de 2013.

-Manual de Laudos.indb 36 22/10/13 2:10 PM

2.4

SARCOMAS SUPERFICIAIS

Ricardo Silvestre e Silva Macarenco
Gilles Landman
Ilana Halpern
Mariangela Esther Alencar Marques

Este protocolo aplica-se apenas a sarcomas que acometam pele e/ou subcutâneo. Sarcomas envolvendo a fáscia muscular ou a musculatura estriada esquelética devem ser reportados de acordo com protocolo de tumores de partes moles (ver Capítulo 15 – Tumores de partes moles).

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C44 Pele
C44.1 Pálpebra
C44.2 Ouvido externo
C44.3 Pele de outras partes e de partes não especificadas da face
C44.4 Pele da cabeça e do pescoço
C44.5 Pele do tronco
C44.6 Pele do ombro e do membro superior
C44.7 Pele do quadril e do membro inferior
C44.8 Lesão sobreposta da pele
C44.9 Pele, SOE (exclui pele da vulva C51, do pênis C60.9 e do escroto C63.2)

Nos itens a seguir, selecionar o que melhor se aplica. Itens especificados com o sinal "+" são opcionais

I. Identificação e resumo clínico

Outras neoplasias prévias ou concomitantes

☐ Não
☐ Sim. Quais são a(s) neoplasia(s) e o(s) órgão(s) acometido(s)? _____

-Manual de Laudos.indb 37 22/10/13 2:10 PM

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Topografia _____

☐ Não especificada

II.2 Procedimento cirúrgico

II.2.1 Procedimento

☐ Biópsia por agulha grossa
☐ Biópsia excisional
☐ Biópsia incisional
☐ Ressecção ampla
☐ Outros (especificar) _____

II.2.2 Tratamento prévio à biópsia ou prévio à cirurgia (selecionar todos os aplicáveis)

☐ Ausência de terapia
☐ Terapia realizada, subtipo não especificado
☐ Quimioterapia
☐ Radioterapia
☐ Desconhecido

II.2.3 Macroscopia

Medidas do espécime

☐ Maior eixo _____ mm
☐ Menor eixo _____ mm
☐ Espessura _____ mm

Distância da lesão à margem mais próxima

_____ mm (especificar quando possível)

☐ Não avaliável

II.2.3.1 Tamanho do tumor

Maior dimensão _____ cm

Dimensões adicionais _____ × _____ cm

☐ Indeterminada (ver item "IV Comentários gerais)

II.2.3.2 Extensão macroscópica do tumor

☐ Derme
☐ Subcutâneo/suprafascial

II.2.3.3 Tipo histológico (classificação de tumores de partes moles e pele da Organização Mundial da Saúde [OMS]) (ver Nota V.1)

Especificar_____

☐ Indeterminado

II.2.3.4 Índice mitótico

Especificar _____ /10 campos de grande aumento (CGA)

II.2.3.5 Necrose

☐ Não detectada
☐ Presente

-Manual de Laudos.indb 38 22/10/13 2:10 PM

Extensão _____%

☐ Indeterminada

II.2.3.6 Grau histológico (French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group [FNCLCC]) (ver Nota V.2)

☐ Grau 1
☐ Grau 2
☐ Grau 3
☐ Sarcoma não graduado
☐ Indeterminado

II.2.3.7 Invasão linfovascular (ver Nota V.3)

☐ + Não detectada
☐ + Indeterminada
☐ + Presente

II.2.3.8 Infiltração perineural (ver Nota V.3)

☐ + Não detectada
☐ + Indeterminada
☐ + Presente

II.2.3.9 Efeito de terapia (ver Nota V.4)

☐ + Não detectado
☐ + Porcentagem de tumor viável ___%
☐ + Presente
☐ Indeterminado
☐ + Especificar porcentagem de células tumorais viáveis (comparado com biópsia anterior ao tratamento, se disponível) _____%

II.2.3.10 Nível de comprometimento (ver Nota V.5)

☐ Derme (sem ou com mínimo comprometimento do subcutâneo)
☐ Derme com extenso comprometimento do subcutâneo
☐ Subcutâneo

II.2.3.11 Fáscia muscular (ver Nota V.6)

☐ Não detectada
☐ Presente no espécime
☐ Livre de neoplasia
☐ Comprometida pela neoplasia

II.2.3.12 Margens (para biópsia excisional) (ver Nota V.6)

☐ Não avaliadas
☐ Margens negativas para sarcoma
Distância da neoplasia à margem mais próxima _____ cm
Especificar margem _____
Especificar margem(ns) próxima(s) (menos de 2,0 cm) _____
☐ Margem(ns) comprometida(s) por sarcoma

Especificar margem(ns) se possível _____
Comprometimento macroscópico _____
Comprometimento microscópico _____

-Manual de Laudos.indb 39 22/10/13 2:10 PM

II.2.3.13 + Achados histopatológicos adicionais (especificar) _____

II.3 Estadiamento patológico (pTNM) (ver Nota V.7)

Descritores TNM

- ☐ m (múltiplo)
- ☐ r (recorrente)
- ☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser verificado
- ☐ pT0 – Ausência de evidência de tumor primário
- ☐ pT1a – Tumor de até 5 cm no maior eixo
- ☐ pT2a – Tumor > 5 cm no maior eixo

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástase linfonodal
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional

Número de linfonodos examinados

Especificar _____

- ☐ Número não pode ser determinado (explicar) _____

Número de linfonodos envolvidos

Especificar _____

- ☐ Número não pode ser determinado (explicar) _____

pM – Metástases a distância

- ☐ Não aplicáveis
- ☐ pM1 – Metástase a distância
- ☐ + Especificar sítios _____

III. Estudos complementares (quando aplicáveis)

III.1 Imuno-histoquímica

Especificar _____

- ☐ Não realizada

-Manual de Laudos.indb 40 22/10/13 2:10 PM

III.2 Patologia molecular

Especificar _____

☐ Não realizada

IV. Comentários gerais

Este protocolo aplica-se apenas a sarcomas superficiais. Entende-se por superficiais as lesões que acometem derme e/ou subcutâneo, sem envolvimento da fáscia muscular. Lesões que tocam a fáscia sem transposição desta e lesões em que a fáscia participa como pseudocápsula devem ser estadiadas como profundas por apresentarem pior prognóstico, se comparadas às lesões superficiais que não tocam a fáscia (Salas et al., 2009). Lesões intraperitoneais, retroperitoneais, intratorácicas e a maioria dos tumores de cabeça e pescoço são consideradas profundas (ver Capítulo 15 – Tumores de partes moles).

Comparados aos sarcomas profundos, os sarcomas superficiais apresentam menor frequência de metástase a distância no momento do diagnóstico, têm menor dimensão e o grau 3 histológico é menos frequente (Salas et al., 2009; Coindre et al., 2001). Em razão da raridade, não há estudos prospectivos de longo seguimento, com número adequado de pacientes, que correlacionem características histopatológicas e prognóstico dos sarcomas superficiais.

O diagnóstico dos sarcomas como grupo baseia-se principalmente na morfologia e na imuno-histoquímica. Todo esforço deve ser feito no sentido de se chegar ao diagnóstico mais específico possível por meio desses métodos, tendo como base a classificação da OMS (Fletcher et al., 2013; Leboit et al., 2006). A recomendação do painel imuno-histoquímico básico para avaliação de lesões fusocelulares ou suspeitas para sarcomas inclui AE1/AE3, S100, CD34, actina de músculo liso e desmina (Folpe e Cooper, 2007). Em casos de neoplasias de células pequenas redondas e azuis, miogenina, cromogranina, sinaptofisina e CD99 devem ser utilizados. Ocasionalmente, deve-se utilizar patologia molecular, tendo em mente que, assim como todo perfil imuno-histoquímico, as alterações moleculares devem ser avaliadas em conjunto com a morfologia e os dados clínicos de cada caso. Por exemplo, fibro-histiocitoma angiomatoide e sarcoma de células claras podem apresentar os mesmos genes de fusão (*EWSR1-ATF1* e *EWSR1-CREB1*); no entanto, apresentam morfologia, perfil imuno-histoquímico e comportamento biológico completamente distintos (Cheah et al., 2013).

De acordo com o Colégio Americano de Patologia (CAP), nem sempre é possível classificar neoplasias mesenquimais em material de biópsia, seja por *punch*, *core-biopsy* ou punção aspirativa. Por vezes, a classificação básica (como linfoma, sarcoma, carcinoma ou melanoma) é o máximo que se pode informar, de modo que o diagnóstico definitivo é feito somente em espécimes de ressecção (Rubin et al., 2010).

-Manual de Laudos.indb 41 22/10/13 2:10 PM

V. Notas

V.1 Classificação de tumores da OMS

A classificação da OMS de tumores de partes moles recomenda a divisão das neoplasias mesenquimais em quatro categorias: benigna, intermediária (localmente agressiva), intermediária (raramente metastatizante) e maligna.

No grupo das neoplasias localmente agressivas, incluem-se dermatofibrossarcoma *protuberans* (DFSP), fibroblastoma de células gigantes, tumor lipomatoso atípico, fibromatoses superficiais, fibromatose tipo desmoide, lipofibromatose, hemangioendotelioma kaposiforme, tumor fibrolipomatoso hemossiderótico, sarcoma fibromixoide de baixo grau (este considerado maligno quando profundo, mas casos superficiais têm evoluído sem metástases).

No grupo de neoplasias que raramente evoluem com metástases, incluem-se tumor fibroso solitário, tumor miofibroblástico inflamatório, sarcoma fibroblástico mixoinflamatório, sarcoma miofibroblástico de baixo grau, fibrossarcoma infantil, tumor plexiforme fibro-histiocítico, tumor de células gigantes de partes moles, hemangioendotelioma retiforme, hemangioendotelioma composto, angioendotelioma papilífero intralinfático, fibro-histiocitoma angiomatoide, fibroxantoma atípico, tumor ossificante fibromixoide.

No grupo de neoplasias malignas, incluem-se lipossarcoma desdiferenciado, lipossarcoma mixoide/de células redondas, lipossarcoma pleomórfico, lipossarcoma misto, mixofibrossarcoma, fibrossarcoma epitelioide esclerosante, sarcoma pleomórfico indiferenciado, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma embrionário, rabdomiossarcoma alveolar, rabdomiossarcoma pleomórfico, hemangioendotelioma epitelioide, angiossarcoma, tumor maligno de bainha nervosa periférica, condrossarcoma mesenquimal, osteossarcoma extraesquelético, sarcoma sinovial, sarcoma epitelioide, sarcoma alveolar de partes moles, condrossarcoma extraesquelético mixoide, tumor primitivo neuroectodérmico (PNET)/tumor de Ewing extraesquelético, tumor desmoplásico de células pequenas e redondas, tumor rabdoide extrarrenal, sarcoma intimal, pecoma maligno.

V.2 Graduação histopatológica

O estadiamento de sarcomas de partes moles é amplamente baseado no grau histológico. O sistema de graduação mais aceito para este fim é o do French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) (Coindre et al., 1986; Edge et al., 2009). Sugere-se o uso do sistema FNCLCC para sarcomas superficiais por este ser adotado, em geral, para sarcomas de partes moles. No entanto, especificamente para neoplasias mesenquimais malignas superficiais, não há até o momento estudos comparativos entre diferentes sistemas de graduação.

-Manual de Laudos.indb 42 22/10/13 2:10 PM

A graduação adequada requer boa amostra de tecido, o que nem sempre está disponível em produtos de biópsia por *punch* ou *core-biopsy*. Em espécimes limitados, o CAP recomenda que se dicotomize a graduação da neoplasia em baixo ou alto grau. Em casos graduados como baixo grau em amostras limitadas, existe a possibilidade de ocorrer discordância com o grau final na peça cirúrgica, por questão de amostragem. Ocasionalmente, o tipo histológico da neoplasia permite que se faça distinção com clareza do grau histológico (p. ex., angiossarcoma e neoplasias de células pequenas redondas e azuis).

A graduação deve ser realizada em tumores não tratados, cujo diagnóstico esteja estabelecido, pois radioterapia e quimioterapia podem aumentar a necrose e diminuir a atividade mitótica.

A graduação não é recomendável em: neoplasias consideradas localmente agressivas ou que raramente metastatizam; fibroxantoma atípico, pois este seria graduado como alto grau, mesmo sendo neoplasia de comportamento biológico indolente; neoplasias de células redondas e azuis, por não se enquadrarem no esquema de graduação FNCLCC.

As neoplasias cujo tipo histológico é mais informativo que a graduação FNCLCC para prever metástase e prognóstico incluem lipossarcomas desdiferenciados e mixoide, sarcoma alveolar de partes moles, sarcoma epitelioide e sarcoma de células claras (Fletcher et al., 2013). Da mesma forma, angiossarcomas esporádicos ou secundários não são passíveis de graduação pelo esquema da FNCLCC, por sempre se comportarem como neoplasias de alto grau. Recentemente, entretanto, observou-se que necrose tumoral e/ou padrão epitelioide em mais de 50% da neoplasia são fatores associados a expressiva piora de sobrevida quando presentes em angiossarcomas cutâneos esporádicos (Deyrup et al., 2008).

A sétima edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a International Union Against Cancer (UICC) para estadiamento de tumores de partes moles recomenda o sistema FNCLCC (de três graduações), mas na prática agrupa as neoplasias em baixo e alto graus, isto é, neoplasias de grau 2 são consideradas de alto grau para fins de estadiamento (Edge et al., 2009). No entanto, estudos têm demonstrado que sarcomas superficiais de grau 2 têm prognóstico similar aos de grau 1 (ao contrário de sarcomas profundos, em que tumores de graus 2 e 3 tendem a se comportar de modo similar), de modo que o agrupamento dos graus 1 e 2 como "baixo grau" parece mais acurado neste grupo de neoplasias (Salas et al., 2009). Até o momento, contudo, não houve mudanças no esquema de estadiamento de sarcomas superficiais pela AJCC e UICC.

V.2.1 Detalhes do sistema de FNCLCC

O sistema FNCLCC é baseado em três parâmetros: diferenciação, atividade mitótica e necrose. Cada um desses parâmetros recebe um escore: diferenciação (graus

-Manual de Laudos.indb 43 22/10/13 2:10 PM

1 a 3), atividade mitótica (1 a 3) e necrose (0 a 2). Os escores são somados e então graduados, como se segue:

- Grau 1: escore 2 ou 3.
- Grau 2: escore 4 ou 5.
- Grau 3: escore 6 a 8.

V.2.1.1 Diferenciação

- Escore 1: sarcomas muito semelhantes a tecido mesenquimal adulto (p. ex., leiomiossarcoma bem diferenciado).
- Escore 2: sarcomas de certo tipo histológico (p. ex., lipossarcoma mixoide, mixofibrossarcoma, leiomiossarcoma convencional).
- Escore 3: sarcomas sinoviais, sarcomas pleomórficos indiferenciados, lipossarcoma desdiferenciado, lipossarcoma pleomórfico, leiomiossarcoma epitelioide, leiomiossarcoma pleomórfico (pouco diferenciado) e sarcomas de tipo histológico duvidoso.

V.2.1.2 Atividade/índice mitótico

A contagem é feita na área mitoticamente mais ativa em 10 campos seguidos de grande aumento microcópico (em que 1 CGA $\times$ 400 = 0,1734 mm^2).

- Escore 1: 0 a 9 mitoses por 10 CGA.
- Escore 2: 10 a 19 mitoses por 10 CGA.
- Escore 3: 20 ou mais mitoses por 10 HPF.

V.2.1.3 Necrose tumoral: determinada em cortes histológicos

- Escore 0: ausência de necrose.
- Escore 1: até 50% de necrose tumoral.
- Escore 2: mais de 50% de necrose tumoral.

V.3 Invasão angiolinfática e invasão perineural

Não alteram o estadiamento T em sarcomas superficiais.

V.4 Resposta à quimioterapia e efeito radioterápico

Em caso de terapia neoadjuvante, a quantificação do efeito da terapia sobre a neoplasia (traduzido pela porcentagem de tecido neoplásico viável no total da neoplasia) é recomendável, mas não se tem conhecimento de correlação dessa informação com o prognóstico de pacientes com sarcomas superficiais até o momento.

V.5 Nível de comprometimento

É recomendável a menção do nível de comprometimento da neoplasia no laudo histopatológico. Estudos têm mostrado diferenças prognósticas entre grupos de sarcomas restritos ou centrados na derme (com ou sem comprometimento focal do subcutâneo) *versus* grupos de sarcomas com extenso comprometimento da hipoderme. Exemplos

-Manual de Laudos.indb 44 22/10/13 2:10 PM

desse princípio incluem leiomiossarcoma, lipossarcoma e fibroxantoma atípico. Nesse sentido, tem sido proposta a terminologia "neoplasia atípica intradérmica de músculo liso" para neoplasias musculares lisas histologicamente malignas restritas à derme, por conta de seu mínimo potencial metastático (Kraft e Fletcher, 2011). Da mesma forma, o diagnóstico de fibroxantoma atípico somente se aplica a neoplasias restritas à derme ou com limitado comprometimento da hipoderme (ver Comentário VI.1).

Por fim, o envolvimento da derme profunda e/ou da hipoderme está associado ao maior potencial de recorrência local em angiossarcomas cutâneos esporádicos (Deyrup et al., 2008).

V.6 Margens e fáscia muscular

Para sarcomas de modo geral, tem sido recomendado que distâncias inferiores a 2 cm sejam referidas no laudo, se possível especificando quais margens se aproximam da neoplasia (Rubin et al., 2010). Em sarcomas superficiais, alguns autores consideram como ressecção ideal espécimes que contenham a fáscia muscular (Salas et al., 2009). Dado o pior prognóstico observado em tumores que envolvem (ou tocam sem transpassar) essa estrutura, sugere-se que se faça menção sobre a presença ou a ausência da fáscia muscular no laudo histopatológico. Caso presente, uma breve descrição do comprometimento ou não da fáscia é recomendável.

V.7 TNM

O sistema TNM para tumores de partes moles da AJCC e UICC (Tabela 1) é recomendado, com duas ressalvas: não se aplica a sarcomas de Kaposi e, para fins de aplicação do protocolo especificado (sarcomas superficiais), não há pT1b e pT2b (somente pT1a e pT2a). O sistema TNM se aplica a lesões ressecadas. Para lesões biopsiadas, o CAP aceita avaliação radiológica como substituto do exame macroscópico para fins de estimativa das medidas da lesão.

Descritores TNM

O sufixo *m* indica a presença de múltiplos tumores primários em um único sítio e é reportado como pT(m)NM.

O prefixo *y* indica casos em que o estadiamento é realizado durante ou após o tratamento neoadjuvante (seja quimioterápico, radioterápico ou ambos) e é reportado como ypTNM.

O prefixo *r* indica tumor recorrente, estadiado após período livre de doença. É reportado como rpTNM.

Exceto pelo sarcoma epitelioide e pelo sarcoma de células claras, o envolvimento de linfonodos por sarcomas superficiais é excepcional. Geralmente, os linfonodos

-Manual de Laudos.indb 45 22/10/13 2:10 PM

não são amostrados, mas, quando o forem, devem ser reportados. Linfonodos positivos (N1) são considerados de estádio III.

Tabela 1 Estadiamento clinicopatológico dos sarcomas superficiais (AJCC/UICC).

Grupo/estádio	T	N	N	M	Grau	Risco
IA	T1a	N0	NX	M0	G1	Baixo
IB	T2a	N0	NX	M0	G1	Baixo
IIA	T1a	N0	NX	M0	G2,3	Alto
IIB	T2a	N0	NX	M0	G2	Alto
III	T2a	N0		M0	G3	Alto
	Qualquer T	N1	N1	M0	Qualquer G	Alto ou baixo
IV	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer N	M1	Qualquer G	Alto ou baixo

VI. Comentários específicos

VI.1 Fibroxantoma atípico

O diagnóstico de fibroxantoma atípico (FXA) é de exclusão, feito após descartadas outras neoplasias cutâneas, como carcinoma, melanoma e outros sarcomas. Não há perfil imuno-histoquímico específico para esta neoplasia. O diagnóstico deve ser reservado a lesões relativamente bem delimitadas, restritas à derme ou com mínimo comprometimento do subcutâneo. Neoplasias que preenchem esses critérios têm associação com um comportamento indolente. Casos com extenso comprometimento do subcutâneo são mais bem classificados como sarcoma pleomórfico dérmico, pois apresentam maior potencial de recorrência local e metástase a distância (em cerca de 10% dos casos). Ao mesmo tempo, apresentam comportamento menos agressivo que sarcomas pleomórficos (sem outras especificações) do subcutâneo (Fletcher et al., 2013).

VI.2 DFSP e componente fibrossarcomatoso

Apesar de os DFSP serem neoplasias localmente agressivas, com potencial mínimo de disseminação a distância e graduação histológica de pouca utilidade, deve-se reportar a presença de componente fibrossarcomatoso por conta do aumento considerável da frequência de progressão da doença nestes casos. A transformação fi-

-Manual de Laudos.indb 46 22/10/13 2:10 PM

brossarcomatosa (DFSP-FS) é caracterizada histologicamente pelo padrão fascicular (feixes alongados de células fusiformes) com perda do padrão estoriforme. Esse padrão costuma ser acompanhado por atividade mitótica elevada e, ocasionalmente, expressão de p53 e perda da expressão de CD34 (Abbott et al., 2006). Os casos raros de fibrossarcoma superficial puro correspondem provavelmente a DFSP-FS, cujo componente DFSP não é detectável (Fletcher et al., 2013).

VI.3 Patologia molecular

A seguir, ressaltam-se cenários específicos em que o uso da patologia molecular pode ser de auxílio para o diagnóstico e a classificação das neoplasias mesenquimais superficiais.

VI.4 DFSP

Em casos avançados, nos quais a terapia com mesilato de imatinibe for considerada, a avaliação da presença do gene de fusão *COL1A1-PDGFB* torna-se importante, pois neoplasias que não apresentam essa alteração não respondem à droga. Essa avaliação pode ser feita tanto por Fish quanto por RT-PCR (Cheah et al., 2013).

VI.5 Sarcomas de células claras

O achado morfológico de neoplasia intradérmica ou dermo-hipodérmica consistente com melanoma sem componente juncional pode ocorrer em quatro condições clinicopatológicas: recidiva local de melanoma, metástase cutânea de melanoma, melanoma desmoplásico ou em sarcomas de células claras. Melanoma desmoplásico tem histologia distinta das outras três condições. Por outro lado, a separação de melanoma convencional (seja metastático ou por recidiva local) de sarcoma de células claras pode ser problemática do ponto de vista morfológico, uma vez que há sobreposição do perfil imuno-histoquímico destas neoplasias (expressão de S100, HMB45 e Melan-A). Assim, pode-se utilizar RT-PCR ou Fish para avaliar a presença dos genes de fusão *EWSR1-ATF1* e *EWSR1-CREB1*. Se presente um desses genes, confirma-se o diagnóstico de sarcoma de células claras (Cheah et al., 2013).

VI.6 Angiossarcoma pós-radioterapia

Em áreas de pele submetidas à radioterapia por outras causas, podem ocorrer proliferações vasculares atípicas (PVA). Essa condição pode estar associada ou "progredir" para angiossarcoma. Como há sobreposição clínica e histopatológica considerável de PVA e angiossarcomas, o diagnóstico diferencial entre essas entidades é por vezes difícil. Estudos têm demonstrado que angiossarcomas secundários (pós-radioterapia ou associados a linfedema) apresentam amplificação de *MYC*, enquanto essa altera-

-Manual de Laudos.indb 47 22/10/13 2:10 PM

ção não é observada em PVA. Portanto, nesse contexto clinicopatológico, o uso de Fish para detecção da amplificação de *MYC* pode ser de grande valia, uma vez que o comportamento de PVA é indolente (ao contrário do angiossarcoma) (Cheah et al., 2013).

VI.7 Sarcoma fibromixoide de baixo grau

Pode ser indistinguível de perineurioma. Em casos duvidosos, a pesquisa dos genes de fusão *FUS-CREB3L2* (presentes em 95% dos casos) e *FUS-CREB3L1* pode ser feita, preferencialmente por RT-PCR. Essa alteração não está presente em perineuriomas (Cheah et al., 2013).

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de ressecção ampla de lesão de pele e subcutâneo: leiomiossarcoma, grau 2 histológico (pelo sistema FNCLCC); nível de comprometimento: derme com extenso envolvimento do subcutâneo; medida máxima: 3,2 cm; índice mitótico: 6 mitoses/10 CGA; necrose tumoral: não detectada; infiltração angiolinfática: não detectada; infiltração perineural: presente; fáscia muscular representada no espécime, livre de neoplasia; margens periféricas livres de neoplasia, sendo de 1,9 cm a menor distância da neoplasia à margem mais próxima; margem profunda livre, sendo de 1,5 cm a distância à neoplasia; ausência de linfonodos no espécime; estadiamento anatomopatológico: pT1a pNX pMx.

Bibliografia

Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. Am J Surg Pathol 2006; 30(4):436-43.

Cheah AL, Goldblum JR, Billings SD. Molecular diagnostics complementing morphology in superficial mesenchymal tumors. Semin Diagn Pathol 2013; 30(1):95-109.

Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer 2001; 91(10):1914-26.

Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. Cancer 1986; 58(2):306-9.

Deyrup AT, McKenney JK, Tighiouart M, Folpe AL, Weiss SW. Sporadic cutaneous angiosarcomas: a proposal for risk stratification based on 69 cases. Am J Surg Pathol 2008; 32(1):72-7.

Edge SE, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2009.

-Manual de Laudos.indb 48 22/10/13 2:10 PM

Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds.). WHO Classification of tumors of soft tissues and bone. 4. ed. Lyon: IARC Press, 2013.

Folpe AL, Cooper K. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: pleomorphic cutaneous spindle cell tumors. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(10):1517-24.

Kraft S, Fletcher CD. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous "leiomyosarcoma". Am J Surg Pathol 2011; 35(4):599-607.

Leboit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A (eds.). World health classification of tumors. Pathology and genetics of skin tumors. 3. ed. Lyon: IARC Press, 2006.

Rubin BP, Cooper K, Fletcher CD, Folpe AL, Gannon FH, Hunt JL et al. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(4):e31-9.

Salas S, Stoeckle E, Collin F, Bui B, Terrier P, Guillou L et al. Superficial soft tissue sarcomas (S-STS): a study of 367 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. Eur J Cance 2009; 45(12):2091-102.

-Manual de Laudos.indb 49 22/10/13 2:10 PM

3.1

NEUROPATOLOGIA CIRÚRGICA NEOPLÁSICA

Carmen Lúcia Penteado Lancellotti
João Norberto Stávale
José Eymard Homem Pittella
Leila Maria Cardão Chimelli
Luciano Neder Serafini
Myriam Dumas Hahn
Nathalie Henriques Silva Canedo

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C70 Neoplasia maligna das meninges
C71 Neoplasia maligna do encéfalo
C72 Neoplasia maligna da medula espinhal, dos nervos cranianos e de outras partes do sistema nervoso central (SNC)
D32 Neoplasia benigna das meninges
D33 Neoplasia benigna do encéfalo e de outras partes do SNC

I. Identificação e resumo clínico

Paciente _____ Registro _____
Idade _____ Sexo _____ Cor _____
Médico _____
Resumo clínico _____

_____

_____

Tratamento(s) prévio(s)
☐ Sim ☐ Não
Em caso afirmativo, descrever _____

_____

-Manual de Laudos.indb 50 22/10/13 2:10 PM

II. Aspectos de neuroimagem (tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética)

II.1 Dimídio

☐ Direito ☐ Esquerdo

II.2 Topografia

☐ Intra-axial ☐ Extra-axial

II.2.1 Lesão intra-axial

II.2.1.1 Supratentorial

☐ Lobo frontal ☐ Lobo temporal

☐ Lobo parietal ☐ Lobo occipital

☐ Mais de um lobo (especificar) _____

☐ Núcleos da base ☐ Ventrículo lateral direito

☐ Tálamo ☐ Ventrículo lateral esquerdo

☐ Hipotálamo-quiasmática ☐ Forame de Monro

☐ Nervo óptico ☐ III ventrículo

☐ Mais de uma localização (especificar) _____

II.2.1.2 Infratentorial

☐ Tronco encefálico

☐ Cerebelo

- ☐ Hemisfério cerebelar
- ☐ Verme

☐ IV ventrículo

II.2.1.3 Medular

☐ Medula espinhal (nível) _____

II.2.2 No caso de lesão extra-axial

☐ Intradural ☐ Extradural

II.2.2.1 Supratentorial

☐ Convexidade ☐ Selar

☐ Base do crânio ☐ Suprasselar

☐ Foice cerebral ☐ Região da pineal

☐ Tenda do cerebelo

☐ Outra (especificar) _____

II.2.2.2 Infratentorial

☐ Fossa posterior ☐ Ângulo pontocerebelar

II.2.2.3 Intrarraquidiana

☐ Nível (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 51 22/10/13 2:10 PM

II.3 Características da lesão

II.3.1 Lesão

- ☐ Sólida
- ☐ Cística
- ☐ Cística com nódulo mural
- ☐ Sólida com áreas císticas
- ☐ Outras (especificar) _____

II.3.2 Realce

- ☐ Anelar
- ☐ Heterogêneo
- ☐ Homogêneo
- ☐ Sem realce

II.3.3 Efeito de massa

☐ Sim ☐ Não

II.3.4 Herniações

☐ Sim ☐ Não

II.3.5 Edema perilesional

☐ Sim ☐ Não

II.3.6 Hemorragia

☐ Sim ☐ Não

II.3.7 Calcificação(ões)

☐ Sim ☐ Não

II.3.8 Necrose

☐ Sim ☐ Não

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Embolização pré-operatória

☐ Sim ☐ Não

III.2 Tipo de procedimento

- ☐ Exame peroperatório
- ☐ Exérese radical (> 90% de ressecção da lesão)
- ☐ Exérese parcial
- ☐ Biópsia a céu aberto
- ☐ Biópsias estereotáxicas/neuronavegação, número de fragmentos _____

III.3 Data do procedimento _____/_____/_____

-Manual de Laudos.indb 52 22/10/13 2:10 PM

IV. Exame macroscópico

IV.1 Topografia do espécime _____

IV.2 Espécime cirúrgico

IV.2.1 Tumores intra-axiais

Dimensão da peça _____ × _____ × _____ cm

Peso _____ g

Dimensão do tumor _____ × _____ × _____ cm

Invasão meníngea macroscópica

☐ Sim ☐ Não

Presença de "cápsula" ou limite do tumor com o parênquima cerebral

☐ Sim ☐ Não

Áreas císticas

☐ Sim ☐ Não

Limites entre a região cortical e a substância branca

☐ Nítidos ☐ Apagados

Consistência

Necrose

☐ Sim ☐ Não

Calcificação

☐ Sim ☐ Não

IV.2.2 Tumores extra-axiais

Lesão em placa

☐ Sim ☐ Não

Tamanho da lesão _____ × _____ × _____ cm

Aderido à dura-máter

☐ Sim ☐ Não

Aderido ao seio venoso

☐ Sim ☐ Não

Superfície externa

☐ Arredondada ☐ Multinodular

Superfície de corte _____

Consistência _____

Áreas císticas

☐ Sim ☐ Não

Calcificação

☐ Sim ☐ Não

-Manual de Laudos.indb 53 22/10/13 2:10 PM

Necrose

☐ Sim ☐ Não

Infiltração aparente

☐ Sim ☐ Não

Obter amostragens de

☐ Dura-máter ☐ Cérebro

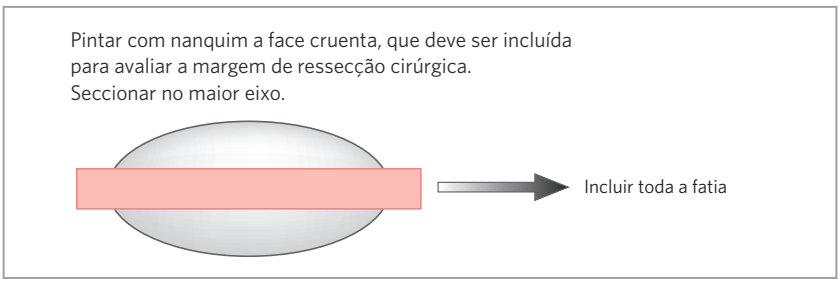
☐ Seio venoso (sagital, transverso, etc.) ☐ Tecidos moles

☐ Nervos

Outros (especificar) _____

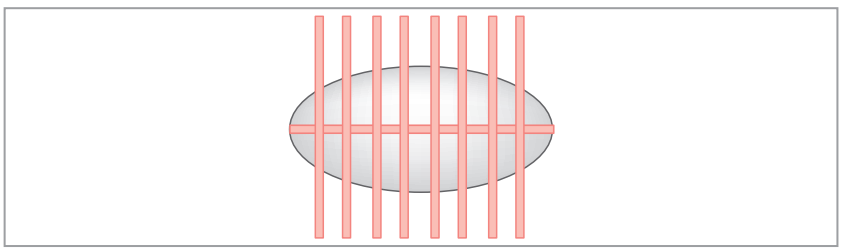
IV.3 Amostragem do espécime* (Figura 1)

Figura 1 Forma de amostrar a peça cirúrgica.



Se necessário, seccionar em cortes transversais e incluir todas as fatias (Figura 2).

Figura 2 Obtenção de múltiplas amostragens da peça cirúrgica.



* **Nota 1:** Em razão da heterogeneidade tumoral, sugere-se incluir todo o espécime ou pelo menos um fragmento a cada centímetro da amostra, principalmente nos casos de gliomas de baixo grau, e sempre correlacionar os achados histopatológicos com os de neuroimagem.

-Manual de Laudos.indb 54 22/10/13 2:10 PM

*** Nota 2:** Se houver retalho de dura-máter, medi-lo e incluir amostras da transição tumor-tecido adjacente, cortando a peça após pintá-la com tinta nanquim, como indicado na Figura 2.

*** Nota 3:** No meningioma, deve-se incluir pelo menos um fragmento a cada centímetro da amostra e, sempre que possível, amostrar fragmentos de dura-máter, calota craniana, cérebro, partes moles e músculo, entre outros, a fim de avaliar a extensão da infiltração da neoplasia.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico, segundo a classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) para as neoplasias do SNC (Quadro 9) (Louis et al., 2007; Love et al., 2008; Prayson, 2012)

V.1.1 Neoplasias primárias

- ☐ Tumores astrocitários
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores oligodendrogliais
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores oligoastrocitários
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores ependimários
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores do plexo coroide
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Outros tumores neuroepiteliais
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores neuronais e glioneuronais mistos
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores da região da pineal
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores embrionários
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores dos nervos cranianos e paraespinhais
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores de células meningoteliais
  Subtipos/variantes: _____
- ☐ Tumores mesenquimais
  Subtipos/variantes: _____

-Manual de Laudos.indb 55 22/10/13 2:10 PM

☐ Lesões melanocíticas primárias
Subtipos/variantes: _____
☐ Hemangioblastoma
☐ Linfomas e tumores do sistema hematopoético
Subtipos/variantes: _____
☐ Tumores de células germinativas
Subtipos/variantes: _____
☐ Tumores da região selar
Subtipos/variantes: _____

V.1.2 Metástase

Sítio primário/tipo histológico_____

V.2 Graus histológicos de malignidade das neoplasias primárias do SNC, segundo a classificação da OMS (Louis et al., 2007)

☐ Grau I
☐ Grau II
☐ Grau III
☐ Grau IV

V.2.1 Nos tumores neuroepiteliais, avaliar

V.2.1.1 Aspectos gerais

☐ Fundo fibrilar homogêneo
☐ Fundo fibrilar heterogêneo (áreas mais frouxas/áreas mais compactas)
☐ Presença de matriz mucinosa basofílica
☐ Presença de microcistos
☐ Fibras de Rosenthal
☐ Corpos eosinofílicos granulares
☐ Rosetas, tipos: _____
☐ Pseudorrosetas vasculares
☐ Microcalcificações

V.2.1.2 Células neoplásicas

☐ Atipias nucleares
☐ Mitoses/número de mitoses por 10 campos adjacentes em grande aumento (CGA; 400x): _____
☐ Células redondas, com "halos perinucleares"
☐ Células neoplásicas alongadas ("bipolares")
☐ Gemistócitos
☐ Minigemistócitos
☐ Células ganglionares
☐ Células gigantes uninucleadas ou multinucleadas
☐ Alterações xantomatosas no citoplasma
☐ Outras (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 56 22/10/13 2:10 PM

V.2.1.3 Vasos

☐ Hialinização da parede vascular
☐ Proliferação microvascular*
☐ Aspecto glomeruloide
☐ Endotélio proeminente
☐ Trombose vascular
☐ Afluxo de células linfoides perivasculares
☐ Outras (especificar) _____

*** Nota:** Vasos usualmente de pequeno calibre revestidos por duas ou mais camadas de endotélio/pericito hipertrófico ou proeminente.

V.2.1.4 Necrose*

☐ Presente ☐ Ausente

Caso presente, especificar (isquêmica, pseudopaliçada) _____

*** Nota 1:** Nos ependimomas, a presença de necrose isolada, desacompanhada de proliferação microvascular e/ou de mitoses, não possui valor prognóstico (alterações degenerativas) (Burger e Scheithauer, 2007; 2012).

*** Nota 2:** Nos astrocitomas pilocíticos, ao contrário dos astrocitomas difusos, a presença de atipias nucleares e/ou proliferação microvascular, desde que desacompanhadas de atividade mitótica, não possui significado prognóstico.

*** Nota 3:** Ao avaliar a presença de necrose, é fundamental saber se a neoplasia foi submetida a algum tratamento prévio.

V.2.1.5 Padrão de infiltração

☐ Células isoladas
☐ Agrupamentos celulares
☐ Infiltração perineuronal (satelitose)
☐ Infiltração perivascular
☐ Infiltração subpial
☐ Infiltração para o espaço subaracnóideo (*meníngea*)

V.2.1.6 Quando for possível, avaliar a interface da neoplasia com parênquima adjacente

☐ "Borda" infiltrativa ☐ "Borda" expansiva

V.2.2 Nos tumores de células meningoteliais (Tabela 1), observar

Aumento da celularidade

☐ Presente ☐ Ausente

Nucléolos evidentes (macronucléolos)

☐ Presentes ☐ Ausentes

Pequenas células com aumento da relação núcleo/citoplasma (agregados de pequenas células neoplásicas)

☐ Presentes ☐ Ausentes

-Manual de Laudos.indb 57 22/10/13 2:10 PM

Necrose

☐ Presente ☐ Ausente

☐ Necrose "geográfica"/micronecrose

☐ Isquêmica*

* **Nota:** A necrose isquêmica pode ser decorrente de embolização pré-operatória e/ou de radioterapia, e não necessariamente é sinal de malignidade.

Padrão de distribuição "em lençol" (perda da arquitetura lobular) formando "mantos" celulares contínuos com septos fibrosos ausentes ou escassos

☐ Presente ☐ Ausente

Calcificação tumoral

☐ Presente ☐ Ausente

Índice mitótico ≥ 4 mitoses por 10 campos adjacentes de grande aumento (400x)

☐ Presente ☐ Ausente

Avaliar a infiltração neoplásica

Dura-máter

☐ Sim ☐ Não

Leptomeninge (espaço subaracnóideo)

☐ Sim ☐ Não

Cérebro

☐ Sim ☐ Não

Ventrículo

☐ Sim ☐ Não

Tecido ósseo

☐ Sim ☐ Não

Partes moles (inclusive músculo)

☐ Sim ☐ Não

Seios da dura-máter

☐ Sim ☐ Não

Outros (especificar) _____

VI. Diagnóstico final (exemplos)

VI.1 Produto de lobectomia frontal esquerda

Glioblastoma, grau IV, segundo a classificação da OMS (2007) (CID-O 9.440/3).
Infiltração neoplásica do corpo caloso adjacente.

Nota: A neoplasia apresenta metilação do promotor do gene MGMT, evidenciada pela reação de PCR específica para metilação (MS-PCR).

-Manual de Laudos.indb 58 22/10/13 2:10 PM

Tabela 1 Gradação dos meningiomas de acordo com malignidade, subtipos e critérios histológicos, segundo a classificação da OMS (Louis et al., 2007; Burger e Scheithauer, 2012; Ellison et al., 2013).

Grau	Subtipos histológicos	Critérios histológicos
I	Meningotelial – fibroso Transicional – psamomatoso Angiomatoso – microcístico Secretor – metaplásico Rico em infiltrado linfoplasmocitário	–
II	Atípico	• U 4 mitoses/10 CGA* e/ou • Tumores com três ou mais dos seguintes achados: ▪ perda da arquitetura lobular ▪ aumento da celularidade ▪ nucléolos evidentes ▪ pequenas células com aumento da relação núcleo/citoplasma ▪ necrose "geográfica"
II	Células claras	–
II	Cordoide ou Qualquer subtipo com invasão do parênquima cerebral**	–
III	Anaplásico (maligno)	• 20 ou mais mitoses em pelo menos 10 CGA • Neoplasia francamente maligna
III	Papilar	–
III	Rabdoide	–

* CGA: campos adjacentes em grande aumento (400x).

* De acordo com Perry et al. (1998), meningiomas com índice de proliferação celular avaliado pelo Ki-67 ≥ 4% apresentam maior risco de recidivas, similar aos meningiomas atípicos. A classificação da OMS (2007) recomenda apenas relatar o dado, sem necessariamente implicar mudança na gradação do meningioma.

** Meningiomas graus I e II de qualquer subtipo com invasão do tecido nervoso cerebral estão associados a maiores índices de recidiva e mortalidade, semelhantes aos meningiomas atípicos. Em relação ao prognóstico, a classificação da OMS considera qualquer subtipo de meningioma grau I com invasão do tecido nervoso cerebral, como grau II.

-Manual de Laudos.indb 59 22/10/13 2:10 PM

VI.2 Produto de exérese de tumoração temporal direita

Meningioma meningotelial, grau I, segundo a OMS (CID-O: 9.531/0), com infiltração da dura-máter e da calota craniana.

Fragmento de dura-máter enviado separado e identificado como "margem": livre de infiltração neoplásica.

VI.3 Produto de biópsias estereotáxicas* de lesão em lobo parietal esquerdo

Glioma de alto grau, consistente com astrocitoma anaplásico (grau III, segundo a OMS), no presente material.

* **Nota:** Nas amostras pequenas, sugere-se ter cautela ao definir um subtipo ou uma categoria diagnóstica.

VI.4 Produto de exame peroperatório de tumoração frontal esquerda

Glioma de baixo grau, de padrão astrocítico, no material enviado, devendo-se considerar que a amostra enviada pode não ter sido representativa da neoplasia como um todo.*

* **Nota:** Sobretudo se os exames de neuroimagem forem sugestivos de neoplasia de alto grau.

Nos exames peroperatórios, geralmente, são suficientes para orientar a conduta cirúrgica no momento:

1. A definição da natureza da lesão:
   - neoplásica (primária *versus* metastática) *versus* não neoplásica (inflamatória, desmielinizante, infecciosa);
   - neuroepitelial (glial *versus* não glial) *versus* não neuroepitelial (meningioma, schwannoma, etc.).
2. Grau de malignidade: baixo grau *versus* alto grau.

VI.5 Produto de exame peroperatório de tumoração temporal direita

Consistente em meningioma com presença de mitoses. Grau histológico: aguardar cortes definitivos em tecido fixado.

VI.6 Produto de exame peroperatório de tumoração cerebelar

Glioma de baixo grau, compatível com astrocitoma pilocítico.*

* **Nota:** O diagnóstico de astrocitoma pilocítico no peroperatório é importante, pois o paciente poderá ser curado caso a exérese da neoplasia seja radical (remoção completa).

-Manual de Laudos.indb 60 22/10/13 2:10 PM

Observação: De forma similar, é importante obter o diagnóstico de germinoma no peroperatório, pois a cirurgia pode ser suspensa e o paciente ser adequadamente tratado por radioterapia e quimioterapia.

Nos exames peroperatórios:

1. Até mesmo a informação de que a biópsia tenha atingido a lesão e que há material suficiente para o diagnóstico definitivo é mais informativa do que arriscar um diagnóstico.
2. Não realizar muitos esfregaços, pois pode-se consumir o tecido enviado – que poderá ser necessário para o diagnóstico definitivo.

VII. Comentários

VII.1 Em alguns casos, o seguinte texto pode ser acrescido ao final do laudo dos meningiomas: *"Este laudo deve ser associado com a extensão da ressecção cirúrgica tumoral e demais dados clínicos e de imagens, para possível correlação com a evolução da lesão"*. De forma similar, nas pequenas amostras: *"a presente amostra pode não ser representativa da lesão como um todo"*.

VII.2 Como as demais neoplasias, as primárias do SNC não possuem marcadores imuno-histoquímicos específicos. No entanto, alguns painéis de anticorpos podem ser úteis, dependendo dos aspectos histopatológicos (Quadros 1 a 8).

Quadro 1 Painel imuno-histoquímico no diagnóstico diferencial entre glioblastomas e oligodendrogliomas anaplásicos.

Anticorpo	Glioblastomas *versus* oligodendrogliomas grau III	
GFAP	++/+++	—*
Caveolina-1	+++	+
IDH1	—/++**	+++
Galectina-3	+++***	—

* Exceto os oligodendrogliomas ricos em minigemistócitos, que podem ser GFAP+.

** Apenas a minoria dos glioblastomas (10 a 15%), os considerados secundários (oriundos da evolução de astrocitoma de menor grau), expressa IDH1.

*** Exceto GBM de pequenas células que geralmente não expressam Gal-3.

Nota: Olig2, um "marcador" de tumores oligodendrogliais, não é específico, podendo ser expresso em mais de dois terços dos astrocitomas difusos.

-Manual de Laudos.indb 61 22/10/13 2:10 PM

Quadro 2 Painel imuno-histoquímico no diagnóstico diferencial entre glioblastomas e carcinomas metastáticos.

Anticorpo	Glioblastomas *versus* carcinomas metastáticos	
GFAP	++/+++	—*
S100	+++	—/+**
CAM 5.2 (CK8/CK18)	—	+++
Vimentina	+++	—***
Ber-ep4	—	+++
CEA	—	+++#

* Tumores mistos e osteossarcomas podem expressar GFAP+.

** As neoplasias papilíferas da mama podem expressar S100, bem como os melanomas.

*** Exceto carcinomas do rim, mama, tireoide e endométrio.

Principalmente nos adenocarcinomas.

Quadro 3 Painel imuno-histoquímico no diagnóstico diferencial entre meduloblastoma e tumor rabdoide teratoide atípico (AT/RT).

Anticorpo	Meduloblastoma *versus* AT/RT	
INI-1 (SNF5)	++/+++	—
CAM5.2	—	++/+++
EMA	—	++
Actina, músculo liso	—	++

Quadro 4 Painel imuno-histoquímico no diagnóstico diferencial entre schwannomas e neurofibromas.

Anticorpo	Schwannomas *versus* neurofibromas	
S100	+++	++
Colágeno IV	++	—
Neurofilamento	—	+/++

Quadro 5 Painel imuno-histoquímico no diagnóstico diferencial entre meningiomas e hemangiopericitomas.

Anticorpo	Meningiomas *versus* hemangiopericitomas	
EMA	+++	+/—
Colágeno IV	+/—	+++

(continua)

-Manual de Laudos.indb 62 22/10/13 2:10 PM

Quadro 5 Painel imuno-histoquímico no diagnóstico diferencial entre meningiomas e hemangiopericitomas. *(continuação)*

Anticorpo	Meningiomas *versus* hemangiopericitomas	
Alfa-1-antitripsina	+++/++	—
Alfa-1-quimotripsina	+/++	—

Quadro 6 Painel imuno-histoquímico no diagnóstico diferencial entre carcinomas do plexo coroide e carcinomas metastáticos.

Anticorpo	Carcinomas do plexo coroide *versus* carcinomas metastáticos	
S100	++	—*
GFAP	+/++	—
Ber-ep4	—/+	++/+++
EMA	—	++/+++

* Os carcinomas papilíferos da mama podem expressar S100.

Quadro 7 Painel imuno-histoquímico para o diagnóstico diferencial entre cordomas e condrossarcomas.

Anticorpo	Cordomas *versus* condrossarcomas	
Brachyury	+++	—
Podoplanina	—	++/+++
EMA	+++	—
N-Caderina	++/+++	—
AE1/AE3	+++	—
CAM5.2	++/+++	—

Quadro 8 Painel imuno-histoquímico para o diagnóstico diferencial entre hemangioblastoma e metástase de carcinoma renal.

Anticorpo	Hemangioblastoma *versus* metástase de carcinoma renal	
PRP*	+++	—
Brachyury	+++	—
Inibina	++/+++	—/+
PAX8	—	++/+++

(continua)

-Manual de Laudos.indb 63 22/10/13 2:10 PM

Quadro 8 Painel imuno-histoquímico para o diagnóstico diferencial entre hemangioblastoma e metástase de carcinoma renal. *(continuação)*

Anticorpo	Hemangioblastoma *versus* metástase de carcinoma renal	
EMA	—/+	+++/++
CD10	—	++/+++
RCC	—	++/+++

* PRP: receptor de progesterona.

Nota: outro diagnóstico diferencial do hemangioblastoma pode ser o astrocitoma pilocítico (GFAP+).

VII.3 A imunoexpressão de GFAP pode ser focal ou mesmo ausente nos glioblastomas, que podem expressar pancitoceratinas (pan-CKs, AE1/AE3). Por essa razão, ao avaliar a expressão de citoceratinas em neoplasias no SNC, prefere-se utilizar CK8/CK18 (CAM5.2).

VII.4 No diagnóstico diferencial entre os astrocitomas e os ependimomas, a avaliação da expressão do EMA pode ser útil, posto que os ependimomas podem apresentar padrão *dot*.

VII.5 Nos tumores neuronais "puros" e mistos (glioneuronais, como gangliogliomas), sugere-se utilizar vários marcadores "neuronais", como neurofilamento, sinaptofisina e Neu-N. Em geral, Neu-N apresenta maior expressão nos tumores com diferenciação neuronal mais avançada (neurônios maduros).

VII.6 O índice de proliferação celular avaliado pelo Ki-67 (IPC-Ki-67) tem se mostrado útil na diferenciação entre os tumores gliais difusos de baixo e alto graus, como entre os astrocitomas/oligodendrogliomas grau II *versus* grau III, principalmente em biópsias pequenas. Dessa forma, IPC-Ki-67 ≥ 3 a 5% favorece glioma difuso de maior grau de malignidade.

VII.7 A avaliação da imunoexpressão do IDH1 pode ser útil na diferenciação entre astrocitomas/oligodendrogliomas de baixo grau e gliose reacional, embora possam ser observados resultados falso-negativos (Camelo-Piragua et al., 2010).

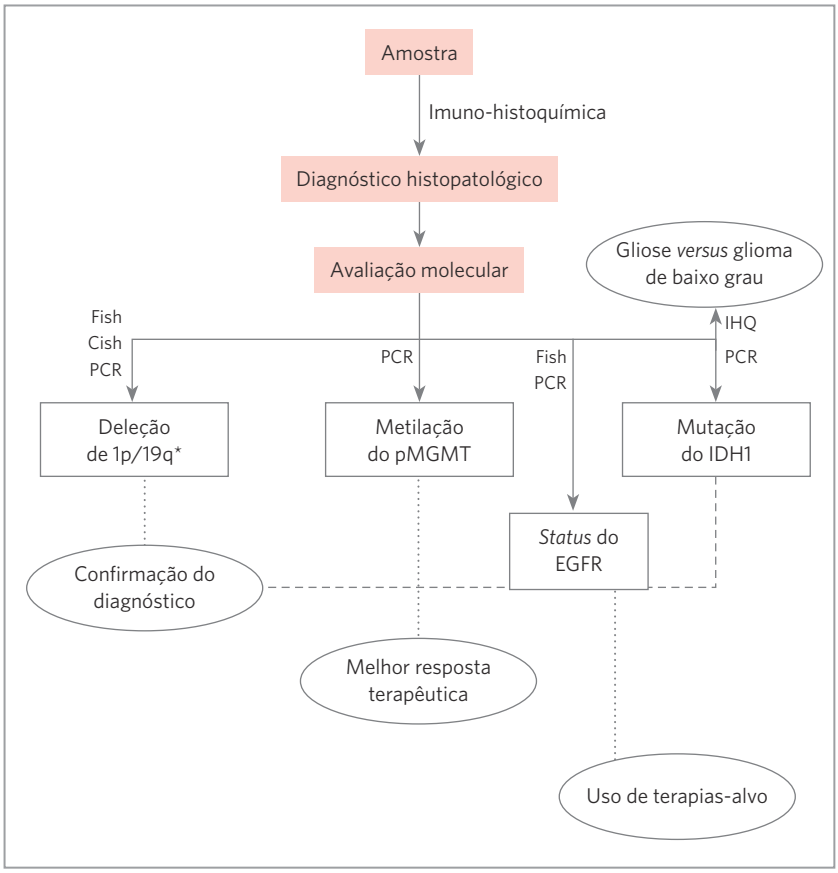
VII.8 De forma similar, a avaliação da expressão da p53 pode ser útil na diferenciação entre gliomas e gliose ou processo reacional (Kurtkaya-Yapicier et al., 2002), embora o valor preditivo não seja absoluto.

VII.9 A deleção isolada ou combinada de 1p/19q é mais encontrada, porém não é exclusiva dos oligodendrogliomas, sendo pesquisada por hibridização *in situ* fluorogênica ou cromogênica (Fish e CISH, respectivamente) em tecido parafinado. Nos oligodendrogliomas em crianças, a deleção 1p/19q é um evento raro.

-Manual de Laudos.indb 64 22/10/13 2:10 PM

VII.10 Na avaliação molecular dos gliomas difusos, tem se preferido sistematizar as técnicas para tecido fixado em formalina e integrar com os achados de imuno-histoquímica para material emblocado em parafina (Figura 3).

Figura 3 A avaliação dos gliomas difusos na era da patologia molecular tem como objetivos, além da confirmação diagnóstica, a predição da resposta terapêutica e o delineamento de terapias individualizadas ("teranóstica").



Fish: hibridização *in situ* por fluorescência; Cish: hibridização *in situ* cromogênica; PCR: reação em cadeia de polimerase; IHQ: imuno-histoquímica; pMGMT: promotor do gene codificador da enzima metiltransferase de DNA 06-metilguanina; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; IDH1: gene da enzima isocitrato deidrogenase 1.

*É importante observar que a deleção isolada ou combinada de 1p/19q é mais comumente encontrada, porém não é exclusiva dos oligodendrogliomas.

Fonte: adaptada de Jansen et al., 2010.

-Manual de Laudos.indb 65 22/10/13 2:10 PM

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Na elaboração do diagnóstico final, sugere-se acrescentar o código Classificação Internacional das Doenças para Oncologia (CID-O) após a designação da neoplasia de acordo com a nomenclatura da classificação da OMS para os tumores do SNC (Louis et al., 2007), como pode ser visto no Quadro 9.

Quadro 9 Diagnóstico e gradação de malignidade das neoplasias do SNC, segundo a classificação da OMS (2007) e o código Classificação Internacional das Doenças para Oncologia (CID-O).

Diagnóstico Tumores neuroepiteliais	Gradação	CID-O
Tumores astrocíticos		
Astrocitoma pilocítico	Grau I	9421/1
Astrocitoma pilomixoide	Grau II	9425/3**
Astrocitoma subependimário de células gigantes	Grau I	9384/1
Xantoastrocitoma pleomórfico	Grau II com aspectos anaplásicos*	9424/3
Astrocitoma difuso	Grau II	9400/3
Astrocitoma, sem outras especificações (SOE)	Grau II	9420/3
Astrocitoma gemistocítico	Grau II	9411/3
Astrocitoma protoplasmático	Grau II	9410/3
Astrocitoma anaplásico	Grau III	9401/3
Glioblastoma (GBM)#	Grau IV	9440/3
Glioblastoma de células gigantes	Grau IV	9441/3
Gliossarcoma	Grau IV	9442/3
Gliomatose cerebral (*gliomatosis cerebri*)	Grau III	9381/3
Tumores oligodendrogliais		
Oligodendroglioma	Grau II	9450/3
Oligodendroglioma anaplásico	Grau III	9451/3
Tumores oligoastrocitários		
Oligoastrocitoma	Grau II	9382/3
Oligoastrocitoma anaplásico	Grau III	9382/3

(continua)

-Manual de Laudos.indb 66 22/10/13 2:10 PM

Quadro 9 Diagnóstico e gradação de malignidade das neoplasias do SNC, segundo a classificação da OMS (2007) e o código Classificação Internacional das Doenças para Oncologia (CID-O). *(continuação)*

Diagnóstico	Gradação	CID-O
Tumores ependimários		
Subependimoma	Grau I	9383/1
Ependimoma mixopapilar	Grau I	9394/1
Ependimoma, SOE	Grau II	9391/3
Ependimoma celular	Grau II	9391/3
Ependimoma papilífero	Grau II	9393/3
Ependimoma de células claras	Grau II	9391/3
Ependimoma tanicítico	Grau II	9391/3
Ependimoma anaplásico	Grau III	9392/3
Tumores do plexo coroide		
Papiloma do plexo coroide	Grau I	9390/0
Papiloma atípico do plexo coroide	Grau II	9390/1**
Carcinoma do plexo coroide	Grau III	9390/3
Outros tumores neuroepiteliais		
Astroblastoma	Grau II Grau III*	9430/3
Glioma cordoide do III ventrículo	Grau II	9444/1
Glioma angiocêntrico	Grau I	9431/1**
Tumores neuronais e glioneuronais mistos		
Gangliocitoma displásico do cerebelo (Lhermitte-Duclos)	Grau I	9493/0
Astrocitoma infantil desmoplásico/ganglioglioma infantil desmoplásico	Grau I	9412/1
Tumor neuroepitelial disembrioplásico (DNET)	Grau I	9413/0
Gangliocitoma	Grau I	9492/0
Ganglioglioma	Grau I	9505/1
Ganglioglioma anaplásico	Grau III	9505/3
Neurocitoma central	Grau II	9506/1
Neurocitoma extraventricular	Grau II	9506/1**
Liponeurocitoma cerebelar	Grau II	9506/1**
Tumor glioneuronal papilar	Grau I	9509/1**

(continua)

-Manual de Laudos.indb 67 22/10/13 2:10 PM

Quadro 9 Diagnóstico e gradação de malignidade das neoplasias do SNC, segundo a classificação da OMS (2007) e o código Classificação Internacional das Doenças para Oncologia (CID-O). *(continuação)*

Diagnóstico	Gradação	CID-O
Tumor formador de rosetas do IV ventrículo	Grau I	9509/1**
Paraganglioma espinhal	Grau I	8680/1
Tumores da região da pineal		
Pineocitoma	Grau I	9361/1
Tumor do parênquima da pineal com diferenciação intermediária	Grau II Grau III	9362/3
Pineoblastoma	Grau IV	9362/3
Tumor papilífero da região da pineal	Grau II Grau III	9395/3**
Tumores embrionários		
Meduloblastoma	Grau IV	9470/3
Meduloblastoma desmoplásico/nodular	Grau IV	9471/3
Meduloblastoma com extensa nodularidade	Grau IV	9471/3**
Meduloblastoma anaplásico	Grau IV	9474/3**
Meduloblastoma de grandes células	Grau IV	9474/3
Tumor neuroectodérmico primitivo do SNC	Grau IV	9473/3
Neuroblastoma do SNC	Grau IV	9500/3
Ganglioneuroblastoma do SNC	Grau IV	9490/3
Meduloepitelioma	Grau IV	9501/3
Ependimoblastoma	Grau IV	9392/3
Tumor rabdoide/teratoide atípico	Grau IV	9508/3
Tumores dos nervos cranianos e paraespinhais		
Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	Grau I	9560/0
Schwannoma celular	Grau I	9560/0
Schwannoma plexiforme	Grau I	9560/0
Schwannoma melanótico	Grau I*	9560/0
Neurofibroma	Grau I	9540/0
Neurofibroma plexiforme	Grau I	9550/0
Perineuroma (perineurioma), SOE	Grau I	9571/0
Perineuroma (perineurioma) maligno	Grau II Grau III	9571/3

(continua)

-Manual de Laudos.indb 68 22/10/13 2:10 PM

Quadro 9 Diagnóstico e gradação de malignidade das neoplasias do SNC, segundo a classificação da OMS (2007) e o código Classificação Internacional das Doenças para Oncologia (CID-O). *(continuação)*

Diagnóstico	Gradação	CID-O
Tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP)	Grau II Grau III Grau IV	9540/3
TMBNP epitelioide	Grau II Grau III Grau IV	9540/3
TMBNP com diferenciação mesenquimal	Grau II Grau III Grau IV	9540/3
TMBNP melanótico	Grau II Grau III Grau IV	9540/3
TMBNP com diferenciação glandular	Grau II Grau III Grau IV	9540/3
Tumores das meninges		
Tumores das células meningoteliais		
Meningioma meningotelial	Grau I	9531/0
Meningioma fibroso (fibroblástico)	Grau I	9532/0
Meningioma transicional (misto)	Grau I	9537/0
Meningioma psamomatoso	Grau I	9533/0
Meningioma angiomatoso	Grau I	9534/0
Meningioma microcístico	Grau I	9530/0
Meningioma secretor	Grau I	9530/0
Meningioma rico em infiltrado linfoplasmocitário	Grau I	9530/0
Meningioma metaplásico	Grau I	9530/0
Meningioma cordoide	Grau II	9538/1
Meningioma de células claras	Grau II	9538/1
Meningioma atípico	Grau II	9539/1
Meningioma papilar	Grau III	9538/3
Meningioma rabdoide	Grau III	9538/3

(continua)

-Manual de Laudos.indb 69 22/10/13 2:10 PM

Quadro 9 Diagnóstico e gradação de malignidade das neoplasias do SNC, segundo a classificação da OMS (2007) e o código Classificação Internacional das Doenças para Oncologia (CID-O). *(continuação)*

Diagnóstico	Gradação	CID-O
Meningioma anaplásico (maligno)	Grau III	9530/3
Tumores mesenquimais		
Hemangiopericitoma	Grau II	9150/1
Hemangiopericitoma anaplásico	Grau III	9150/3
Tumor fibroso solitário	Grau II	8815/0
Lipoma	Grau I	8850/0
Angiolipoma	Grau I	8861/0
Hibernoma	Grau I	8880/0
Lipossarcoma	Grau IV	8850/3
Fibro-histiocitoma maligno	Grau IV	8830/3
Leiomioma	Grau I	8890/0
Leiomiossarcoma	Grau IV	8890/3
Rabdomioma	Grau I	8900/0
Rabdomiossarcoma	Grau IV	8900/3
Condroma	Grau I	9220/0
Condrossarcoma	Grau IV	9220/3
Osteocondroma	Grau I	9210/0
Osteoma	Grau I	9180/0
Osteossarcoma	Grau IV	9180/3
Hemangioma	Grau I	9120/0
Hemangioendotelioma epitelioide	Grau II	9133/1
Angiossarcoma	Grau IV	9120/3
Sarcoma de Kaposi	Grau IV	9140/3
Sarcoma de Ewing – PNET	Grau IV	9364/3
Lesões melanocíticas primárias		
Melanocitose difusa	Grau I	8728/0
Melanocitoma	Grau I Grau II*	8728/1
Melanoma	Grau IV	8720/3
Melanomatose meníngea	Grau IV	8728/3

(continua)

-Manual de Laudos.indb 70 22/10/13 2:10 PM

Quadro 9 Diagnóstico e gradação de malignidade das neoplasias do SNC, segundo a classificação da OMS (2007) e o código Classificação Internacional das Doenças para Oncologia (CID-O). *(continuação)*

Diagnóstico	Gradação	CID-O
Outras neoplasias relacionadas às meninges		
Hemangioblastoma	Grau I	9161/1
Linfomas e neoplasias hematopoéticas		
Linfomas	Grau IV	9590/3
Plasmocitoma	Grau IV	9731/3
Sarcoma granulocítico	Grau IV	9930/3
Tumores de células germinativas		
Germinoma	Grau IV	9064/3
Carcinoma embrionário	Grau IV	9070/3
Tumor do saco vitelino	Grau IV	9071/3
Coriocarcinoma	Grau IV	9100/3
Teratoma maduro	Grau I	9080/0
Teratoma imaturo	Grau IV	9080/3
Teratoma com transformação maligna	Grau IV	9084/3
Tumor misto de células germinativas	Grau IV	9085/3
Tumores da região selar		
Craniofaringioma adamantinomatoso	Grau I	9351/1
Craniofaringioma papilar	Grau I	9352/1
Tumor de células granulares	Grau I	9582/0
Pituicitoma	Grau I	9432/1**
Oncocitoma fusocelular da adeno-hipófise	Grau I	8291/0**
Tumores metastáticos		

Existe uma variante de GBM, contendo proporção variável de oligodendrócitos, denominada "GBM com componente oligodendroglial" na classificação da OMS (2007), porém alguns autores consideram que deveria ser mais corretamente classificada como oligoastrocitoma grau IV.

* Para alguns subtipos de neoplasias, como astroblastomas, melanocitomas, etc., ainda não há consenso sobre como devem ser graduados.

** CID-O provisório: passível de ser alterado.

-Manual de Laudos.indb 71 22/10/13 2:10 PM

Bibliografia

Burger P, Scheithauer BW. Diagnostic pathology: neuropathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the central nervous system. Washington: AFIP, 2007.

Camelo-Piragua S, Jansen M, Ganguly A, Kim JC, Louis DN, Nutt CL. Mutant IDH1-specific immunohistochemistry distinguishes diffuse astrocytoma from astrocytosis. Acta Neuropathol 2010; 119(4):509-11.

Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding B, Lowe JS, Vinters HV et al. Neuropathology: a reference text of CNS pathology. 3. ed. St Louis: Mosb, 2013.

Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. Lancet Neurol 2010; 9:717-26.

Kurtkaya-Yapicier O, Scheithauer BW, Hebrink D, James CD. p53 in nonneoplastic central nervous system lesions: an immunohistochemical and genetic sequencing study. Neurosurgery 2002; 51(5):1246-54.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4. ed. Lyon: IARC, 2007.

Love S, Louis D, Ellison DW. Greenfield's neuropathology. 8. ed. London: Hodder Arnold, 2008.

Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. Cancer 1998; 82:2262-9.

Prayson RA. Neuropathology. 2. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012.

-Manual de Laudos.indb 72 22/10/13 2:10 PM

3.2

NEUROPATOLOGIA CIRÚRGICA NÃO NEOPLÁSICA

Carmen Lúcia Penteado Lancellotti
João Norberto Stávale
José Eymard Homem Pittella
Leila Maria Cardão Chimelli
Luciano Neder Serafini
Myriam Dumas Hahn
Nathalie Henriques Silva Canedo

PARTE I EPILEPSIAS

CÓDIGO NOSOLÓGICO-TOPOGRÁFICO

G40 Epilepsia

I. Identificação e resumo clínico

Paciente _____ Registro _____

Idade _____ Sexo _____ Cor _____

Médico _____

Procedência do exame (nome do hospital/clínica) _____

Resumo clínico _____

_____

_____

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Idade de início das crises epilépticas_____

II.2 Tipos de crises e frequência _____

_____

-Manual de Laudos.indb 73 22/10/13 2:10 PM

II.3 Tempo de refratariedade aos anticonvulsivantes _____

II.4 Achados de neuroimagem

_____

_____

_____

II.5 Fez uso de placas de monitoração ou de eletrodos intracranianos?

☐ Sim ☐ Não

II.6 Material enviado

_____

_____

III. Procedimento cirúrgico

☐ Lesionectomia Data_____/_____/_____
☐ Lobectomia total Data_____/_____/_____
☐ Lobectomia parcial Data_____/_____/_____
☐ Amigdaloipocampectomia Data_____/_____/_____
☐ Desconexão Data_____/_____/_____
☐ Biópsia a céu aberto Data_____/_____/_____
☐ Biópsias estereotáxicas/neuronavegação (especificar número de fragmentos) Data_____/_____/_____
☐ Outro (especificar) _____ Data_____/_____/_____

IV. Exame macroscópico (se possível, com a identificação da região anatômica do espécime e/ou correlação radiológica)

IV.1 Dimensões _____ × _____ × _____ **cm**

IV.2 Peso _____ **g**

IV.3 Descrição

IV.3.1 Externa

Leptomeninge _____
Vasos _____
Sulcos e giros_____

-Manual de Laudos.indb 74 22/10/13 2:10 PM

IV.3.2 Aos cortes (seccionar perpendicularmente à superfície pial da cúpula do giro ou, no caso de espécime fragmentado, perpendicularmente ao maior eixo)

Espessura geral do córtex _____ mm

Transição córtex-substância branca

☐ Preservada ☐ Não preservada

Lesões; se presentes, descrever _____

_____

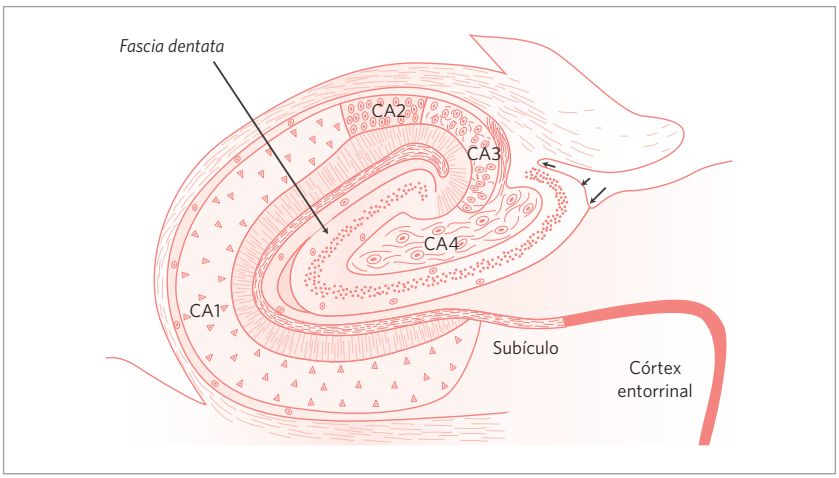
_____

_____

Hipocampo, subículo e córtex entorrinal são estruturas localizadas no lobo temporal mesial e denominadas em conjunto como formação hipocampal (Figura 1). Na parte anterior do lobo temporal mesial, adjacente a essas estruturas, encontra-se ainda o corpo amigdaloide (amígdala cerebral).

O termo "hipocampo" é utilizado para descrever conjuntamente duas regiões interligadas do arquicórtex, com três camadas cada: a *fascia dentata* ("giro denteado") e o corno de Ammon.

Figura 1 Esquema da arquitetura do hipocampo (*fascia dentata* e corno de Ammon com os subcampos CA1, CA2, CA3 e CA4), subículo e córtex entorrinal.



IV.4 Hipocampo

☐ Enviado ☐ Não enviado

Se enviado, especificar dimensões e aspecto _____

_____

-Manual de Laudos.indb 75 22/10/13 2:10 PM

Os hipocampos devem ser sempre seccionados e incluídos no plano coronal.

IV.5 Subículo

☐ Enviado ☐ Não enviado

IV.6 Córtex entorrinal

☐ Enviado ☐ Não enviado

IV.7 Amígdala (corpo amigdaloide)

☐ Enviada ☐ Não enviada

V. Exame microscópico

V.1 Neocórtex (córtex de seis camadas)

V.1.1 Arquitetura colunar

☐ Preservada ☐ Não preservada

☐ Presença de microcolunas*

* **Nota:** Constituída por mais de oito neurônios imaturos (pequenos) alinhados em direção vertical.

V.1.2 Arquitetura laminar

☐ Preservada ☐ Não preservada

V.1.3 Neurônios hipertróficos*

☐ Sim ☐ Não

V.1.4 Neurônios dismórficos*

☐ Sim ☐ Não

V.1.5 Neurônios imaturos (< 250 mcm²)*

☐ Sim ☐ Não

V.1.6 Células balonizadas* (balloon cells)

☐ Sim ☐ Não

* **Nota:** Para caracterização morfológica das alterações celulares, ver Blümcke et al., 2011.

V.1.7 Heterotopia neuronal na camada I (região subpial)

☐ Presente ☐ Ausente

V.1.8 Heterotopia neuronal na substância branca

☐ Presente ☐ Ausente

Se presente, tipo

☐ Heterotopia nodular

☐ Heterotopia em banda ☐ Neurônios isolados

-Manual de Laudos.indb 76 22/10/13 2:10 PM

V.1.9 Heterotopia glioneuronal para o espaço subaracnóideo (leptomeníngea)

☐ Presente ☐ Ausente

V.1.10 Nódulos microgliais

☐ Presentes ☐ Ausentes

V.1.11 Neuroniofagia

☐ Presente ☐ Ausente

V.1.12 Infiltrado inflamatório

☐ Presente ☐ Ausente

Se presente, descrever o tipo e a localização _____

_____

_____

V.1.13 Focos de calcificação

☐ Presentes ☐ Ausentes

V.1.14 Astrogliose

☐ Presente ☐ Ausente

V.1.15 Corpos amiláceos

☐ Presentes ☐ Ausentes

V.1.16 Gliose de Chaslin*

☐ Presente ☐ Ausente

* **Nota:** Presença de condensação fibrilar eosinofílica subpial, geralmente GFAP+. Trata-se de um sinal indireto da retração do parênquima por atrofia, e não uma astrogliose.

V.1.17 Outras lesões

☐ Neoplasias (p. ex., neoplasias neuronais/gliais mistas)

Tipo histológico, grau (especificar) _____

☐ Malformações vasculares

☐ Lesões cicatriciais secundárias a trauma cranioencefálico

☐ Lesão isquêmica pré-natal ou perinatal

☐ Encefalite de Rasmussen

☐ Encefalite límbica

☐ Infecções bacterianas

☐ Infecções virais

☐ Outras (especificar) _____

V.2 Hipocampo

V.2.1 Corno de Ammon

V.2.1.1 Perda neuronal (neurônios piramidais)

☐ Presente ☐ Ausente

-Manual de Laudos.indb 77 22/10/13 2:10 PM

Caso presente, em qual(is) setor(es) do corno de Ammon

☐ CA1 ☐ CA3

☐ CA2 ☐ CA4

V.2.1.2 Astrogliose

☐ Presente ☐ Ausente

V.2.1.3 Corpos amiláceos

☐ Presentes ☐ Ausentes

V.2.1.4 Outros (especificar) _____

***V.2.2* Fascia dentata**

V.2.2.1 Dispersão de neurônios granulares

☐ Presente ☐ Ausente

V.2.2.2 Perda dos neurônios granulares

☐ Presente ☐ Ausente

V.2.2.3 Astrogliose

☐ Presente ☐ Ausente

V.2.2.4 Corpos amiláceos

☐ Presentes ☐ Ausentes

V.2.2.5 Outros (especificar) _____

V.3 Subículo

V.3.1 Perda neuronal

☐ Presente ☐ Ausente

V.3.2 Astrogliose

☐ Presente ☐ Ausente

V.3.3 Outros (especificar) _____

V.4 Córtex entorrinal

V.4.1 Perda neuronal

☐ Presente ☐ Ausente

V.4.2 Astrogliose

☐ Presente ☐ Ausente

V.4.3 Outros (especificar) _____

V.5 Amígdala (corpo amigdaloide)

V.5.1 Perda neuronal

☐ Presente ☐ Ausente

V.5.2 Astrogliose

☐ Presente ☐ Ausente

V.5.3 Outros (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 78 22/10/13 2:10 PM

VI. Diagnóstico final (exemplo)

VI.1 Macroscopia

Recebido em formalina tamponada, produto de lobectomia temporal esquerda constituída por fragmento de cérebro medindo, em suas maiores dimensões, 5,5 × 4 × 1,5 cm, e pesando 45 g. Apresenta-se revestido por leptomeninge delgada e translúcida, notando-se áreas de congestão e hemorragia. Evidencia-se giro aumentado de volume a cerca de 2,5 cm da porção anterior do espécime que, aos cortes, exibe espessamento do córtex, com perda dos limites entre as substâncias branca e cinzenta.

Também foi enviado um pequeno fragmento de hipocampo medindo, nos seus maiores diâmetros, 1,5 × 0,8 × 0,5 cm. O fragmento demonstra consistência firme e, aos cortes, superfície brancacenta, com pequenas áreas de hemorragia recente.

VI.2 Microscopia

Os cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina exibem fragmentos de neocórtex com preservação das arquiteturas colunar e laminar na maior parte do espécime, além de ocasionais corpos amiláceos e gliose subpial (gliose de Chaslin). No espaço subaracnóideo, evidencia-se moderado infiltrado de células linfomononucleares e alguns neutrófilos (placa de monitoração). Observam-se algumas áreas com perda da arquitetura laminar cortical e relativa preservação da colunar, em razão da presença de numerosos neurônios citomegálicos dispersos pelo córtex. Há diversas células balonizadas, além de conspícua astrogliose e focos de microcalcificação distrófica. Chama a atenção a existência de agrupamentos neuronais, inclusive na substância branca subjacente, que apresenta marcada gliose e rarefação de fibras nervosas.

O hipocampo exibe acentuada perda dos neurônios piramidais e astrogliose em CA1, com relativa preservação dos demais setores. Na *fascia dentata*, há dispersão e discreta perda dos neurônios granulares e astrogliose.

VI.3 Diagnóstico – produto de lobectomia temporal e hipocampectomia parcial esquerda

Córtex temporal com displasia cortical focal tipo IIb (ILAE, 2011).

Esclerose hipocampal.

Assinatura (CRM e data).

-Manual de Laudos.indb 79 22/10/13 2:10 PM

VII. Comentários

VII.1 Nos espécimes muito grandes, sugere-se incluir para o processamento histológico as áreas suspeitas de serem epileptogênicas, identificadas pela eletroencefalografia (mais específica) e/ou exames de imagem. No caso de não se dispor dessas informações e de não haver anormalidades macroscópicas, sugere-se ao menos representar segmentos alternados do espécime.

VII.2 Os cortes histológicos devem ter espessura de 4 mcm e corados: pela hematoxilina-eosina; pelo *luxol fast blue* (LFB), para avaliar a transição córtex-substância branca; pela imuno-histoquímica para NeuN, para avaliar a arquitetura cortical colunar e laminar; pelo neurofilamento (NF), para avaliar acúmulo de neurofilamento no pericário e orientação da árvore dendrítica para auxiliar na identificação de neurônios dismórficos e hipertróficos; e pelo GFAP, para identificar astrócitos reacionais.

VII.3 Para alguns, a heterotopia neuronal não deve ser levada em conta no lobo temporal, por sua alta frequência e sua inespecificidade.

VII.4 A esclerose hipocampal é caracterizada por perda neuronal e astrogliose secundária em áreas específicas do hipocampo, como as regiões iniciais (CA1 ou setor de Sommer), e perda variável nos demais setores do hipocampo, com exceção de CA2 (setor resistente), que está relativamente preservado, além de alterações na *fascia dentata* (perda e/ou dispersão de neurônios granulares e astrogliose).

VII.5 "Esclerose mesial temporal" é a expressão mais apropriada quando há evidências de perda neuronal e gliose em outras estruturas da porção medial do lobo temporal, como subículo, córtex entorrinal e/ou amígdala cerebral.

VII.6 Recentemente, foi proposta pela International League Against Epilepsy (ILAE) uma nova classificação das displasias corticais focais (Blümcke et al., 2011), sendo esta a utilizada neste capítulo. Trata-se da primeira classificação obtida por consenso internacional, em substituição à classificação anterior de Palmini et al., 2004 (Tabela 1).

VII.7 Quando se processam fragmentos maiores de tecido nervoso, isto é, com mais de 1,5 cm^2, sugere-se maior tempo de processamento histológico do tecido, sobretudo nas passagens de xilol (em razão da grande quantidade de lipídios no tecido). Esse processamento permite cortes melhores – sem esgarçamento do tecido –, devendo ser realizado somente em fragmentos grandes.

Segue-se o seguinte protocolo:

1ª parte – Manual

- Álcool a 70% – 12 horas (*overnight*) ou 30 minutos (processamento rápido)
- Álcool a 80% – 30 minutos
- Álcool a 95% – 30 minutos

-Manual de Laudos.indb 80 22/10/13 2:10 PM

2ª parte – Autotécnico

- Álcool absoluto I – 1 hora
- Álcool absoluto II – 1 hora
- Álcool absoluto III – 1 hora
- Álcool absoluto IV – 1 hora
- Álcool absoluto – Xilol (1:1) – 90 minutos
- Xilol I – 1 hora
- Xilol II – 1 hora
- Xilol III – 1 hora
- Xilol IV – 1 hora
- Parafina I – 2 horas
- Parafina II – no mínimo 2 horas

Tabela 1 Classificação atual das displasias corticais focais.

DCF tipo I (isolada)	DCF com laminação cortical radial anormal (tipo Ia)	DCF com laminação cortical tangencial anormal (tipo Ib)	DCF com laminação cortical radial e tangencial anormal (tipo Ic)	
DCF tipo II (isolada)	DCF com neurônios dismórficos (tipo IIa)		DCF com neurônios dismórficos e células balonizadas (tipo IIb)	
DCF tipo III (associada com lesão principal)	Anormalidades da laminação cortical no lobo temporal associadas com esclerose hipocampal (tipo IIIa)	Anormalidades da laminação cortical adjacentes a tumor glioneuronal ou glial (tipo IIIb)	Anormalidades da laminação cortical adjacentes a malformação vascular (tipo IIIc)	Anormalidades da laminação cortical adjacentes a lesão adquirida precocemente na infância* (tipo IIId)
DCF tipo III (sem outras especificações, SOE): caso a lesão principal suspeitada clinicamente ou radiologicamente não esteja disponível para avaliação microscópica.				
A rara associação entre esclerose hipocampal com DCF tipos IIa e IIb, tumores, malformação vascular, cicatrizes gliais, encefalite límbica e de Rasmussen comprometendo o lobo temporal ipsilateral ou outro lobo cerebral deve ser classificada como patologia dual.				

DCF: displasia cortical focal.

* Nota: Cicatrizes gliais de origem isquêmica pré-natais ou perinatais e traumáticas, encefalite límbica e de Rasmussen.

Fonte: adaptada de Blümcke et al. ILAE, 2011.

-Manual de Laudos.indb 81 22/10/13 2:10 PM

PARTE II NEUROPATOLOGIA DAS FORMAS PSEUDOTUMORAIS DE DOENÇAS DESMIELINIZANTES

CÓDIGO NOSOLÓGICO-TOPOGRÁFICO

G35-G37 Doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

I. Identificação e resumo clínico

N. do exame _____

Paciente _____ Registro _____

Idade _____ Sexo _____ Cor _____

Médico _____

Resumo clínico _____

_____

_____

II. Dados clínicos relevantes, incluindo achados de neuroimagem

_____

_____

_____

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia a céu aberto Data_____/_____/_____

☐ Biópsias estereotáxicas/neuronavegação (especificar número de fragmentos)

_____Data_____/_____/_____

☐ Lesionectomia Data_____/_____/_____

☐ Outro (especificar) _____Data_____/_____/_____

IV. Exame macroscópico (se possível, com a identificação da região anatômica do espécime e/ou correlação radiológica)

IV.1 Dimensões _____ × _____ × _____ **cm**

IV.2 Peso _____ **g**

IV.3 Descrição

IV.3.1 Externa

Leptomeninge _____

Vasos _____

Sulcos e giros _____

-Manual de Laudos.indb 82 22/10/13 2:10 PM

IV.3.2 Dos cortes (seccionar perpendicularmente à superfície pial da cúpula do giro ou, no caso de espécime fragmentado, perpendicularmente ao maior eixo)

Material enviado

☐ Substância branca ☐ Córtex

Se presente, especificar espessura geral do córtex _____ mm

Transição córtex-substância branca

☐ Preservada ☐ Não preservada

Lesões; se presentes, descrever _____

_____

_____

_____

V. Exame microscópico

V.1 Necrose

☐ Presente ☐ Ausente

V.2 Axônios no interior da lesão (histoquímica: coloração de Bielschowsky; imuno-histoquímica: neurofilamento)

☐ Sim ☐ Não

Caso presentes

☐ Preservados ☐ Não preservados

V.3 Desmielinização

☐ Presente ☐ Ausente

V.4 Macrófagos

☐ Presentes ☐ Ausentes

V.5 Infiltrado inflamatório perivascular

☐ Presente ☐ Ausente

Caso presente, descrever, se possível, a imunofenotipagem* _____

_____

_____

*** Nota:** Em geral, em doenças desmielinizantes, infartos e infecções, o infiltrado perivascular é predominantemente constituído por linfócitos T. Na predominância de linfócitos B (CD20+), deve-se considerar linfoma como diagnóstico diferencial.

V.6 Astrogliose

☐ Presente ☐ Ausente

-Manual de Laudos.indb 83 22/10/13 2:10 PM

V.7 Astrócitos reacionais multimicronucleados (astrócitos de Creutzfeldt) – astrócitos com mitoses granulares*

☐ Presentes ☐ Ausentes

* **Nota 1:** Os astrócitos de Creutzfeldt (não confundir com doença de Creutzfeldt-Jakob) são astrócitos reacionais volumosos com múltiplos núcleos pequenos (micronúcleos) e citoplasma abundante e eosinofílico. A mitose granular é observada em astrócitos reacionais, com citoplasma abundante e eosinofílico, mas que apresentam múltiplos corpos cromatínicos, diminutos e puntiformes. Para alguns, os astrócitos com mitoses granulares são precursores dos astrócitos de Creutzfeldt (Erana-Rojas et al., 2002).

* **Nota 2:** Embora os astrócitos de Creutzfeldt e os com mitoses granulares sejam achados inespecíficos – podem ser observados em diversos processos, inclusive em gliomas –, são mais frequentemente observados nas doenças desmielinizantes.

VI. Diagnóstico final (exemplo)

VI.1 Diagnóstico – produto de biópsia de lesão parietal esquerda

Processo desmielinizante, consistente com a forma pseudotumoral da esclerose múltipla (diagnóstico anatomoclínico).

Assinatura (CRM e data).

VII. Comentários

VII.1 As doenças desmielinizantes são mais comuns em mulheres na faixa etária dos 40 anos.

VII.2 Diagnóstico

O diagnóstico de esclerose múltipla depende sempre de correlação clínica, ou seja, é anatomoclínico. Na ausência de informações clínicas e/ou da hipótese clínica de esclerose múltipla, preconiza-se o diagnóstico descritivo de processo desmielinizante e devem-se anotar as possíveis causas a serem investigadas.

VII.3 Biópsia

Nas doenças desmielinizantes, a biópsia (estereotáxica ou a céu aberto) é realizada somente nos casos em que a apresentação radiológica não for típica e mostre lesão sugestiva de neoplasia, podendo ser única ou múltipla.

VII.4 Neuroimagem

As doenças desmielinizantes podem apresentar aspectos radiológicos atípicos, às vezes com captação incompleta de contraste em anel, com efeito de massa, envolvendo a substância branca.

-Manual de Laudos.indb 84 22/10/13 2:10 PM

VII.5 Histopatologia

São lesões hipercelulares, ricas em macrófagos, cujos núcleos redondos e citoplasma claro podem simular oligodendrócitos. Microvacuolização citoplasmática (aspecto espumoso) e bordas distintas da membrana celular favorecem o reconhecimento de macrófagos.

Infiltrado linfocitário perivascular rico em linfócitos T e a presença de astrócitos reacionais volumosos também favorecem a doença desmielinizante.

VII.6 Métodos ancilares

No caso de suspeita de doença desmielinizante, deve-se proceder à coloração para mielina (LFB) e axônios (Bielschowsky), como também reações imuno-histoquímicas para neurofilamentos (axônios), GFAP (astrócitos reacionais) e CD68 (macrófagos).

VII.7 Diagnósticos diferenciais (principais)

Infecções, especialmente a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), se o paciente for imunossuprimido, e as neoplasias, como oligodendrogliomas (ver item "VII.5 Histopatologia").

Lesões vasculares isquêmicas também podem ser ricas em macrófagos, porém há importante perda axonal. Em geral, o aspecto radiológico envolvendo um território vascular é típico, e a lesão envolve também a substância cinzenta, na qual podem ser observados neurônios isquêmicos.

PARTE III PROCEDIMENTOS EM BIÓPSIAS DE NERVO E MÚSCULO

CÓDIGOS NOSOLÓGICO-TOPOGRÁFICOS

G50-G64 Transtornos dos nervos, das raízes e dos plexos nervosos; polineuropatias e outros transtornos do sistema nervoso periférico

G70-G73 Doenças da junção mioneural e dos músculos

I. Identificação, resumo clínico e informações gerais

I.1 Nervo: informações gerais

São poucas as neuropatias que podem ser diagnosticadas com o material incluído em parafina (vasculite, hanseníase, amiloidose); por isso, sempre que for solicitada uma biópsia de nervo, deve-se fornecer glutaraldeído a 2,5% para, se necessário, enviar o fragmento assim fixado a um laboratório com recursos para inclusão em resina, a fim de que se realizem cortes semifinos (0,5 a 1 mcm).

-Manual de Laudos.indb 85 22/10/13 2:10 PM

Habitualmente, o fragmento de nervo é dividido, uma parte para ser fixada em formalina a 10%, para inclusão em parafina (cortes em HE de 4 mcm); e outra parte, de menor tamanho, para ser fixada por 2 horas em glutaraldeído a 2,5% (estocado gelado a 4ºC), seguido de armazenamento em solução-tampão (PBS, tampão fosfatos-salina), para inclusão em resina plástica (cortes semifinos e/ou ultrafinos), conforme as instruções do laboratório especializado.

I.2 Músculo: informações gerais

Uma vez que são poucas as situações em que a biópsia de músculo fixada em formalina permite o diagnóstico (algumas miopatias inflamatórias, infecciosas, atrofias neurogênicas, distrofia, mas sem especificar o tipo, e poucas miopatias congênitas), é fundamental que o músculo seja congelado assim que for retirado ou em poucas horas (desde que mantido resfriado), caso precise ser transportado para um laboratório especializado.

II. Dados clínicos relevantes, incluindo achados de eletroneuromiografia

III. Procedimento cirúrgico

Nervo ou músculo amostrado _____

☐ Biópsia incisional Data_____/_____/_____

☐ Biópsia excisional (p. ex., gânglio sensitivo) Data_____/_____/_____

☐ Outro (especificar) _____ Data_____/_____/_____

IV. Descrição macroscópica

Dimensões _____ × _____ × _____ mm

Descrição _____

Externa _____

Superfície de corte* _____

* **Nota:** Maiores detalhes sobre o processamento e a fixação do material são descritos no item "VII. Comentários", deste capítulo. O segmento de nervo ou o fragmento de músculo fixado em formalina deve ser dividido em duas partes. Uma para inclusão longitudinal e a outra para ser mais uma vez seccionada perpendicularmente no maior eixo (durante a macroscopia ou pelo técnico, no momento da inclusão), obtendo-se assim vários cortes transversais para inclusão da superfície de corte.

-Manual de Laudos.indb 86 22/10/13 2:10 PM

Os fragmentos de músculo e nervo devem ser manuseados adequadamente, com delicadeza (não pinçar), inclusive durante o procedimento cirúrgico, para preservar a morfologia e a integridade tecidual e, assim, possibilitar estudos por microscopia óptica, histoquimicoenzimáticos e por microscopia eletrônica.

V. Exame microscópico de espécime incluído em parafina

V.1 De nervo

V.1.1 Arquitetura geral do nervo

Epineuro

☐ Preservado ☐ Não preservado

Perineuro

☐ Preservado ☐ Não preservado

Endoneuro

☐ Preservado ☐ Não preservado

V.1.2 Lesões elementares do nervo

Necrose fibrinoide e vasculite comprometendo pequenas artérias, arteríolas, vênulas e capilares do epineuro

☐ Presente ☐ Ausente

Deposição de hemossiderina

☐ Presente ☐ Ausente

Proliferação vascular (angiogênese)

☐ Presente ☐ Ausente

Infiltrado inflamatório

☐ Presente ☐ Ausente

Caso presente, descrever o tipo e a localização (p. ex., no epineuro)_____

_____

Deposição de material patológico

☐ Presente ☐ Ausente

Caso presente, descrever o tipo (p. ex., amiloide, fibrina, grânulos metacromáticos de cor marrom em cortes congelados obtidos no criostato e corados pelo cresil violeta) e a localização (p. ex., epineuro, perineuro, endoneuro, célula de Schwann) _____

_____

Degeneração mielinoaxonal

☐ Presente ☐ Ausente

-Manual de Laudos.indb 87 22/10/13 2:10 PM

Infiltração por macrófagos

☐ Presente ☐ Ausente

Perda axonal (avaliada indiretamente pelo aumento do colágeno endoneural – ver item "VII.1.3")

☐ Presente ☐ Ausente

Proliferação de células de Schwann com formação de bulbos de cebola

☐ Presente ☐ Ausente

Pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (coloração de Fite-Faraco)

☐ Positiva ☐ Negativa

Caso positiva, descrever a localização (p. ex., em células de Schwann, macrófagos, células perineurais e endoteliais) _____

_____

V.2 De músculo

V.2.1 Alterações no tamanho das fibras

☐ Presentes ☐ Ausentes

Atrofia (fibras anguladas)

☐ Presente ☐ Ausente

Atrofia (fibras arredondadas)

☐ Presente ☐ Ausente

Hipertrofia

☐ Presente ☐ Ausente

V.2.2 Alterações na forma das fibras

☐ Presentes ☐ Ausentes

Poligonais

☐ Presentes ☐ Ausentes

Arredondadas

☐ Presentes ☐ Ausentes

Angulares

☐ Presentes ☐ Ausentes

V.2.3 Alterações citoarquiteturais

V.2.3.1 Posição dos núcleos

Periféricos

☐ Presentes ☐ Ausentes

Internalizados

☐ Presentes ☐ Ausentes

Centrais e vesiculosos

☐ Presentes ☐ Ausentes

-Manual de Laudos.indb 88 22/10/13 2:10 PM

Centrais enfileirados

☐ Presentes ☐ Ausentes

Picnóticos e aglomerados

☐ Presentes ☐ Ausentes

V.2.4 Lesões elementares diversas

Fibras hialinas

☐ Presentes ☐ Ausentes

Necrose hialina

☐ Presente ☐ Ausente

Regeneração

☐ Presente ☐ Ausente

Segmentação (*splitting*)

☐ Presente ☐ Ausente

Degeneração das fibras com afluxo de macrófagos

☐ Presente ☐ Ausente

Infiltrado inflamatório

☐ Presente ☐ Ausente

Caso presente, descrever o tipo e a localização (p. ex., perivascular, endomisial) _____

_____

Fibrose

☐ Presente ☐ Ausente

Caso presente, descrever a localização (p. ex., perimisial, endomisial) _____

_____

Infiltração adiposa

☐ Presente ☐ Ausente

Pesquisa de agentes infecciosos

☐ Presente ☐ Ausente

Caso positiva, especificar o tipo (p. ex., *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Cysticercus cellulosae*) _____

_____

VI. Diagnóstico (exemplos)

VI.1 Produto de biópsia de nervo sural esquerdo

Neuropatia inflamatória, comprometendo principalmente o espaço subperineural. Ausência de sinais de vasculite. Presença de fibrose endoneural.

-Manual de Laudos.indb 89 22/10/13 2:10 PM

A pesquisa minuciosa e sistemática de bacilos álcool-ácido resistentes pela coloração de Fite-Faraco teve resultado negativo*.

* **Nota:** Embora a pesquisa tenha resultado negativo, não se exclui a possibilidade de hanseníase, que deve ser avaliada clinicamente.

VI.2 Produto de biópsia de músculo bíceps direito

Fragmento de músculo esquelético exibindo numerosas fibras atróficas e anguladas, isoladas ou em grupos. Ausência de afluxo de células inflamatórias.

Nota: Os achados presentes são compatíveis com atrofia neurogênica. No entanto, deve-se correlacionar com os achados do exame histoenzimológico (material congelado) e os demais achados clinicolaboratoriais.

VII. Comentários

VII.1 Nervo

VII.1.1 Nas biópsias de nervo, a amostra deve ter pelo menos 1 a 2 cm de comprimento, para fornecer material suficiente às técnicas histológicas.

VII.1.2 O nervo pode ser fixado totalmente em glutaraldeído ou parte em formalina (avaliação de vasculite, inflamação e amiloidose) e parte em glutaraldeído, devendo ser sempre processado para inclusão em parafina e resina.

VII.1.3 As colorações usuais utilizadas nas biópsias de nervo são hematoxilina e eosina (HE), tricrômico de Gomori ou Masson para avaliação da fibrose endoneural (cujo aumento reflete perda axonal), vermelho congo para material amiloide e os métodos de Wade, Fite-Faraco ou Ziehl-Neelsen para bacilos álcool-ácido resistentes, pela alta prevalência de neuropatia na hanseníase.

VII.1.4 Material incluído em resina plástica (fixado em glutaraldeído a 2,5%): destina-se à avaliação de axônios mielinizados (de grande e pequeno calibres) e da mielina em cortes semifinos e corados com azul de toluidina. Os axônios amielínicos e eventuais inclusões em função do tipo de neuropatia podem ser vistos em cortes ultrafinos, examinados em microscópio eletrônico.

VII.2 Músculo

VII.2.1 A amostra deve ter pelo menos 1 a 2 cm de comprimento para fornecer tecido suficiente às técnicas histológicas, histoenzimológicas, histoquímicas e imuno-histoquímicas.

VII.2.2 Para congelamento da amostra: um fragmento de músculo é montado em cortiça (de modo que se obtenham cortes transversos), envolvido com talco e imerso em nitrogênio líquido (isopentano não é recomendável por ter risco de explosão

-Manual de Laudos.indb 90 22/10/13 2:10 PM

quando utilizado inadequadamente). Muito rapidamente, após o congelamento (para evitar a formação de cristais), pode ser colocado em criotubo ou embrulhado em papel laminado (já identificado) e estocado em nitrogênio líquido.

VII.2.3 Para o transporte da amostra, o mais seguro é acondicioná-la em criotubo imerso em gelo seco.

Em necrópsias, sempre que houver história de doença neurológica, devem ser amostrados, além do SNC, fragmentos de músculos (bíceps, quadríceps femoral, etc.) e segmentos do sistema nervoso periférico, como raízes nervosas espinhais, cauda equina, gânglios espinhais e porções do plexo braquial e lombar. O nervo sural também pode ser obtido por dissecção adicional.

PARTE IV PROCEDIMENTOS EM ESPÉCIMES COM SUSPEITA DE DOENÇA CAUSADA POR PRÍON

CÓDIGO NOSOLÓGICO-TOPOGRÁFICO

A81 Infecções virais atípicas do sistema nervoso central*

* **Nota:** Embora seja causada por uma proteína infectante e não por vírus, a doença priônica está classificada pelo CID-10 entre as infecções virais atípicas.

I. Bases neuropatológicas das doenças causadas por príon

I.1 Macroscopia

- Atrofia cortical difusa, envolvendo cérebro e cerebelo.

I.2 Microscopia

- Perda neuronal.
- Espongiose.
- Gliose.

I.3 Positividade imuno-histoquímica para proteína priônica patológica (PrP^{sc})

I.4 Particularidades fenotípicas

- Placas amiloides.
- Tipos de placas.
- Topografia das placas.

-Manual de Laudos.indb 91 22/10/13 2:10 PM

Observação 1: O principal risco no manuseio dos tecidos biopsiados é a inoculação direta do tecido infectado e a contaminação de superfícies mucosas e dos olhos.
Observação 2: A doença priônica é sistêmica. As partículas infectantes (proteína alterada, PrP^{sc}) são encontradas, além do SNC, em grande quantidade em tecidos ricos em células do sistema monociticofagocitário (fígado, baço, etc.).

Tecidos fixados em formalina e glutaraldeído continuam sendo infectantes.

II. Manuseio dos tecidos e métodos de descontaminação

- Todo material descartável deve ser destruído por incineração.
- Os instrumentos e as superfícies podem ser descontaminados por imersão ou aplicação de hidróxido de sódio 2N por 1 hora.
- A vidraria deve ser limpada com hipoclorito de sódio 20.000 ppm por 1 hora.
- Instrumentos também podem ser descontaminados em autoclave a 135°C por um ciclo único de 18 minutos ou 6 ciclos sucessivos de 3 minutos cada.
- Fragmentos do encéfalo devem ser fixados em formalina.

Os tecidos podem deixar de ser infectantes se fragmentos de 5 mm de espessura forem imersos em ácido fórmico a 96% por 1 hora.

- Após a desinfecção em ácido fórmico a 96% (1 hora), os tecidos podem ser processados e cortados em micrótomos convencionais, mas o técnico deve sempre usar luvas, e as navalhas devem ser descartáveis.

Observação: No caso de blocos de parafina com tecido que não sofreu o tratamento de descontaminação, a superfície do bloco que contém o fragmento deve ser colocada em solução de ácido fórmico a 96% por 1 hora.

III. Comentários gerais

III.1 A alteração espongiforme, a perda neuronal e a gliose são fortemente sugestivas de doenças causadas por príon, como a doença de Creutzfeldt-Jakob. No entanto, alterações semelhantes às espongiformes podem ser secundárias às perdas neuronais acentuadas, ou até mesmo a artefatos de fixação, de forma que a detecção da PrP^{sc} no tecido através de imuno-histoquímica é imperativa para a confirmação diagnóstica.

-Manual de Laudos.indb 92 22/10/13 2:10 PM

III.2 É importante informar ao cirurgião que a biópsia deve ser representativa do córtex cerebral, e não da substância branca.

A doença priônica é de notificação compulsória.

Bibliografia

Aronica E, Becker AJ, Spreafico R. Malformations of cortical development. Brain Pathol 2012; 22(3):380-401.

Bleggi-Torres LF, Noronha L. Músculos esqueléticos. In: Brasileiro-Filho G (ed.). Bogliolo patologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

Blümcke I, Mühlebner A. Neuropathological work-up of focal cortical dysplasias using the new ILAE consensus classification system – practical guideline article invited by the Euro-CNS Research Committee. Clin Neuropathol 2011; 30(4):164-77.

Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia 2011; 52(1):158-74.

Chimelli L. Nervos periféricos. In: Brasileiro-Filho G (ed.). Bogliolo patologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

Coras R, de Boer OJ, Armstrong D, Becker A, Jacques TS, Miyata H et al. Good interobserver and intraobserver agreement in the evaluation of the new ILAE classification of focal cortical dysplasia. Epilepsia 2012; 53(8):1341-8.

Ellison D, Love S, Chimelli LMC, Harding B, Lowe JS, Vinters HV et al. Neuropathology: a reference text of CNS pathology. 3. ed. St Louis: Mosby, 2013.

Erana-Rojas IE, Barboza-Quintana A, Ayala AG, Fuller GN. Demyelinating pseudotumor. Ann Diagn Pathol 2002; 6(5): 265-71.

Louis D, Reifenberger G, Brat DJ, Ellison DW. Tumours: introduction and neuroepithelial tumours. In: Love S, Louis D, Ellison DW (eds.). Greenfield's neuropathology. 8 ed. London: Hodder Arnold, 2008.

Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. Neurology 2004; 62(6 Suppl 3):S2-8.

-Manual de Laudos.indb 93 22/10/13 2:10 PM

4

CÂNCER DE LÁBIO, CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

Ana Lucia Amaral Eisenberg

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA – LÁBIO

C00.0 Lábio superior externo; lábio superior, sem outras especificações (SOE); rebordo avermelhado do lábio superior
C00.1 Lábio inferior externo; lábio inferior, SOE; rebordo avermelhado do lábio inferior
C00.2 Lábio externo, SOE; rebordo avermelhado do lábio, SOE
C00.3 Mucosa do lábio superior; face interna do lábio superior
C00.4 Mucosa do lábio inferior; face interna do lábio inferior
C00.5 Mucosa do lábio, SOE; face interna do lábio, SOE
C00.6 Comissura labial
C00.8 Lesão sobreposta do lábio
C00.9 Lábio, SOE (exclui pele do lábio)

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA – CAVIDADE ORAL

C02.0 Superfície dorsal da língua, SOE; dois terços anteriores da superfície dorsal da língua
C02.1 Borda lateral da língua; ponta da língua
C02.2 Superfície ventral da língua, SOE; dois terços anteriores da superfície ventral da língua
C02.4 Amígdala lingual
C02.8 Lesão sobreposta da língua
C02.9 Língua, SOE
C03.0 Gengiva superior; mucosa alveolar superior; rebordo alveolar superior
C03.1 Gengiva inferior; mucosa alveolar inferior; rebordo alveolar inferior
C03.9 Gengiva, SOE

-Manual de Laudos.indb 94 22/10/13 2:10 PM

C04.0 Assoalho anterior da boca
C04.1 Assoalho lateral da boca
C04.8 Lesão sobreposta do assoalho da boca
C04.9 Assoalho da boca, SOE
C05.0 Palato duro
C06.0 Mucosa da bochecha; mucosa jugal; mucosa geniana; mucosa bucal; mucosa oral
C06.1 Vestíbulo da boca (superior e inferior); sulco alveolar; sulco labial; sulco bucal
C06.2 Trígono retromolar; área retromolar; triângulo retromolar
C06.8 Lesão sobreposta de outras partes e de partes não especificadas da boca
C06.9 Boca, SOE; cavidade/mucosa oral; cavidade bucal; glândula salivar menor, SOE

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA – OROFARINGE

C01.9 Base da língua; língua posterior, SOE; terço posterior da língua
C05.1 Palato mole, SOE
C05.2 Úvula
C09.0 Fossa amigdaliana
C09.1 Pilar amigdaliano; prega glossopalatina
C09.8 Lesão sobreposta de amígdala
C09.9 Amígdala, SOE
C10.0 Valécula
C10.1 Superfície anterior da epiglote
C10.2 Parede lateral da orofaringe
C10.3 Parede posterior da orofaringe
C10.8 Lesão sobreposta da orofaringe
C10.9 Orofaringe, SOE

I. Identificação do paciente, dados relevantes da anamnese e exame clínico

1. Nome _____
2. Número do prontuário _____
3. Sexo
   ☐ Masculino ☐ Feminino
4. Idade _____
5. Resumo clínico _____
6. O paciente é fumante?
   ☐ Não
   ☐ Sim
   ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Intenso

-Manual de Laudos.indb 95 22/10/13 2:10 PM

7. O paciente faz uso de bebidas alcoólicas?
   - ☐ Não
   - ☐ Sim
     - ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Intenso
8. História de exposição solar continuada (para tumores de lábio)
   - ☐ Não
   - ☐ Sim
     - ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Intensa
9. Higiene oral/bucal
   - ☐ Boa ☐ Regular ☐ Ruim ☐ Péssima
10. Estado de conservação dos dentes
    - ☐ Bom ☐ Regular ☐ Ruim ☐ Péssimo
11. Resultados de exames de imagem
    - ☐ Radiografia simples_____
    - ☐ Ultrassonografia (US) _____
    - ☐ Tomografia computadorizada (TC) _____
    - ☐ Ressonância magnética (RM) _____
12. Exame histopatológico anterior
    - ☐ Não realizado
    - ☐ Realizado

      Diagnóstico _____ Data_____/_____/_____
13. Estudo citológico
    - ☐ Não realizado
    - ☐ Realizado

      Diagnóstico _____ Data_____/_____/_____
14. Exame de congelação
    - ☐ Não realizado
    - ☐ Realizado

      Diagnóstico _____ Data_____/_____/_____
15. Imunodepressão/supressão
    - ☐ Sim ☐ Não
16. Estudo biomolecular (pesquisa para o papilomavírus humano, HPV)
    - ☐ Não realizado
    - ☐ Realizado

      Diagnóstico _____
17. Presença de lesão induzida por HPV em outra topografia
    - ☐ Não
    - ☐ Sim

      Local _____

-Manual de Laudos.indb 96 22/10/13 2:10 PM

18. Estudo biomolecular (pesquisa para o vírus Epstein-Barr [EBV])
- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado

  Diagnóstico _____

19. Presença de lesão induzida por EBV em outra topografia
- ☐ Não
- ☐ Sim

  Local _____

20. Tratamento prévio
- ☐ Não
- ☐ Sim

  Qual? _____

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Excisão local ampla
- ☐ Ressecção cirúrgica
  - ☐ Queilectomia simples (especificar) _____
  - ☐ Queilectomia alargada (especificar) _____
  - ☐ Glossectomia (especificar)_____
  - ☐ Gengivectomia (especificar) _____
  - ☐ Pelvectomia (especificar) _____
  - ☐ Segmento de palato duro (geralmente associado à maxilarectomia de infraestrutura, mesoestrutura ou supraestrutura) (especificar) _____
  - ☐ Estafilectomia (palato mole) (especificar) _____
  - ☐ Orofaringectomia (especificar) _____
  - ☐ Comando (***co****mbined* ***man****dibulectomy and neck* ***d****issection* ***o****peration*), cirurgia complexa, composta, para ressecções de tumores de boca, assoalho, gengiva, trígono retromolar e/ou orofaringe, associada à mandibulectomia marginal ou segmentar e esvaziamento cervical (especificar) _____
  - ☐ Outro(s) procedimento(s) (especificar) _____

Esvaziamento cervical
- ☐ Não
- ☐ Sim
  - ☐ Seletivo
  - ☐ Supraomo-hióideo (glândula submandibular, linfonodos níveis I, II e III)
  - ☐ Radical modificado (glândula submandibular, linfonodos níveis I, II, III, IV, às vezes, nível V)

-Manual de Laudos.indb 97 22/10/13 2:10 PM

☐ Radical (glândula submandibular, linfonodos níveis I, II, III, IV e V; veia jugular interna; músculo esternocleidomastóideo)
☐ Outro (especificar) _____

III. Exame macroscópico

III.1 Espécime enviado

☐ A fresco
☐ Fixado em formol
☐ Outra fixação (especificar) _____
☐ Orientado pelo cirurgião
☐ Sem orientação do cirurgião

III.2 Integridade do espécime

☐ Intacto ☐ Fragmentado

III.3 Lateralidade do espécime

☐ Direito
☐ Esquerdo
☐ Bilateral
☐ Linha média
☐ Não especificado

III.4 Tamanho do espécime: medidas _____ × _____ × _____ **cm**
Medidas adicionais _____ × _____ × _____ cm

III.5 Estruturas presentes no espécime (especificar) _____
_____

III.6 Outras estruturas que acompanham o espécime principal

☐ Osso (mandíbula/maxila: especificar qual porção do osso) _____
☐ Pele
☐ Seio maxilar
☐ Fossa nasal
☐ Outra(s) (especificar) _____

III.7 Tumor (lesão)

☐ Não identificado macroscopicamente

-Manual de Laudos.indb 98 22/10/13 2:10 PM

☐ Não pode ser determinado
☐ Único
☐ Múltiplos (identificar margens de todos os tumores e incluí-los separadamente)

III.7.1 Medidas do tumor (lesão) _____ × _____ ***cm***

III.7.2 Maior espessura do tumor (lesão) _____ ***cm***

III.7.3 Padrão de crescimento do tumor (lesão)

☐ Ulcerado
☐ Ulcerovegetante
☐ Vegetante (exofítico)
☐ Endofítico
☐ Polipoide
☐ Séssil
☐ Plano
☐ Outro (especificar) _____

III.7.4 Cor do tumor (lesão) _____

III.7.5 Consistência do tumor (lesão) _____

III.7.6 Aspecto das superfícies externas de corte

☐ Encapsulado
☐ Não capsulado
☐ Bem delimitado
☐ Parcialmente delimitado
☐ Mal delimitado
☐ Infiltrativo
☐ Outro (especificar) _____

III.7.7 Necrose

☐ Ausente
☐ Presente
☐ Focal
☐ Extensa

III.7.8 Hemorragia

☐ Ausente
☐ Presente
☐ Focal
☐ Extensa

III.7.9 Localização do tumor (lesão)

☐ Lábio superior externo (lábio superior, rebordo avermelhado do lábio superior)
☐ Lábio inferior externo (lábio inferior, rebordo avermelhado do lábio inferior)
☐ Mucosa do lábio superior (face interna do lábio superior)
☐ Mucosa do lábio inferior (face interna do lábio inferior)
☐ Comissura labial
☐ Borda lateral da língua
☐ Ponta da língua
☐ Superfície ventral da língua (dois terços anteriores da superfície ventral da língua)
☐ Superfície dorsal da língua (dois terços anteriores da superfície dorsal da língua)
☐ Dois terços anteriores da língua, SOE
☐ Gengiva superior (mucosa alveolar superior, rebordo alveolar superior)

-Manual de Laudos.indb 99 22/10/13 2:10 PM

☐ Gengiva inferior (mucosa alveolar inferior, rebordo alveolar inferior)
☐ Assoalho anterior da boca
☐ Assoalho lateral da boca
☐ Assoalho da boca, SOE
☐ Palato duro
☐ Mucosa da bochecha (mucosa: jugal/geniana/bucal/oral)
☐ Vestíbulo superior da boca (sulco: alveolar/labial/bucal superior)
☐ Vestíbulo inferior da boca (sulco: alveolar/labial/bucal inferior)
☐ Trígono retromolar (área retromolar, triângulo retromolar)
☐ Processo alveolar superior
☐ Processo alveolar inferior
☐ Lesão sobreposta de outras partes e de partes não especificadas da boca (especificar)_____
☐ Orofaringe, parede anterior
  ☐ Base da língua (língua posterior, terço posterior da língua)
  ☐ Valécula
☐ Orofaringe, parede lateral
  ☐ Fossa amigdaliana
  ☐ Pilar amigdaliano (prega glossopalatina)
  ☐ Amígdala, SOE
☐ Orofaringe, parede posterior
☐ Orofaringe, parede superior
  ☐ Palato mole
  ☐ Úvula
☐ Não especificada

III.7.10 Descrever a extensão macroscópica do tumor (lesão) _____

III.8 Tecidos adjacentes

III.8.1 Linfonodos cervicais

☐ Não foram identificados linfonodos
☐ Foram identificados linfonodos (colocar número total de linfonodos em cada nível)
  ☐ Esvaziamento seletivo
  ☐ Esvaziamento supraomo-hióideo
    ☐ Nível I ☐ Nível II ☐ Nível III
  ☐ Esvaziamento radical modificado
    ☐ Nível I ☐ Nível III ☐ Nível V
    ☐ Nível II ☐ Nível IV

-Manual de Laudos.indb 100 22/10/13 2:10 PM

☐ Esvaziamento radical

☐ Nível I ☐ Nível III ☐ Nível V

☐ Nível II ☐ Nível IV

☐ Medida do maior linfonodo _____ × _____ × _____ cm (especificar nível) _____

☐ Cor (externamente e aos cortes) _____

☐ Consistência (externamente e aos cortes)_____

☐ Aspecto da superfície de corte _____

III.8.2 Glândula submandibular

Medida _____ × _____ × _____ cm

Aspecto externo e da superfície de corte

☐ Macroscopicamente normal

☐ Macroscopicamente infiltrada pelo tumor

☐ A glândula submandibular não está presente

III.8.3 Veia jugular interna

☐ Macroscopicamente normal

☐ Macroscopicamente infiltrada pelo tumor

☐ A glândula submandibular não está presente

III.8.4 Músculo esternocleidomastóideo

☐ Macroscopicamente normal

☐ Macroscopicamente infiltrado pelo tumor

☐ A glândula submandibular não está presente

III.9 Processamento macroscópico

Os exames de imagem (radiografia simples, US, TC, RM, etc.) auxiliam muito, tanto na descrição do espécime cirúrgico quanto na identificação do epicentro do tumor (lesão), assim como no seu padrão de infiltração. Na maioria das vezes, os espécimes cirúrgicos dos tumores da cavidade oral e orofaringe são complexos, pois são grandes e ultrapassam os limites anatômicos da localização primária, que nem sempre pode ser identificada com precisão. Todas as vezes que o espécime cirúrgico vier acompanhado de osso ou parte dele (mandíbula ou maxila), nos casos de neoplasias de mucosas da cavidade oral e orofaringe, é importante saber se essa estrutura está comprometida ou não pelo tumor, e a área suspeita deve ser descalcificada para processamento e estudo histológico (os exames de imagem também auxiliam muito nessa identificação).

Todas as margens (limites) cirúrgicas do espécime devem ser examinadas por congelação ou em parafina, no caso de a primeira não ser realizada. Cada espécime tem suas margens cirúrgicas apropriadas, que devem ser indicadas e/ou marcadas

-Manual de Laudos.indb 101 22/10/13 2:10 PM

pelo cirurgião, mas o patologista deve ter sempre em mente – genericamente, pelo menos – as margens cirúrgicas anterior, posterior, lateral direita, lateral esquerda, superior, inferior e profunda, de cada espécime que está sendo examinado.

Para o processamento histológico, além das margens cirúrgicas que não foram congeladas, o patologista deve representar o tumor em cada uma das localizações comprometidas, e o número de fragmentos a serem processados deve ser proporcional ao tamanho do tumor (recomenda-se cerca de um fragmento para cada centímetro de tumor). Todas as áreas diferentes do tumor devem ser representadas para exame histopatológico, bem como a transição do tumor com a mucosa e/ou tecido normal circunjacente; toda a espessura do tumor também deve ser representada.

IV. Diagnóstico microscópico

IV.1 Especificar a localização primária do tumor: ver exame macroscópico citado anteriormente.

IV.2 Outras topografias comprometidas: extensão do tumor primário nas estruturas adjacentes (relatar quais estruturas adjacentes estão infiltradas pelo tumor: osso, pele, musculatura esquelética, outras partes moles, cavidade nasal, etc.).

IV.3 Tamanho do tumor em centímetros (pelo menos as duas maiores medidas). Relatar se é tumor único ou múltiplo.

IV.4 Medida da maior espessura do tumor: profundidade da invasão; relatar quais estruturas adjacentes estão infiltradas pelo tumor (osso, pele, musculatura esquelética, outras partes moles, cavidade nasal, etc.).

IV.5 Tipos histológicos do tumor – classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (ver item "VIII. Considerações gerais") – exemplos mais comuns.

- ☐ Carcinomas *in situ* (na maioria das vezes, é carcinoma de células escamosas [CEC])
- ☐ CEC com invasão mínima do córion (microinvasor)
- ☐ CEC invasor ou infiltrante (sinônimos: carcinoma epidermoide, carcinoma escamocelular, carcinoma espinocelular)
  - ☐ Ceratinizado (ceratinizante)
  - ☐ Não ceratinizado (não ceratinizante)
- ☐ Variantes de CEC
  - ☐ CEC verrucoso
  - ☐ CEC sarcomatoide (CEC de células fusiformes, CEC com reação sarcomatosa)
  - ☐ CEC basaloide
  - ☐ CEC papilífero
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso

-Manual de Laudos.indb 102 22/10/13 2:10 PM

- ☐ Carcinoma indiferenciado (tipo linfoepitelioma)
- ☐ Neoplasia de origem em glândula salivar menor (benigna ou maligna)
  - ☐ Adenoma pleomórfico (tumor misto benigno)
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico
    - ☐ Tubular ☐ Cribriforme ☐ Sólido
  - ☐ Carcinoma mucoepidermoide
    - ☐ Baixo grau
    - ☐ Grau intermediário
    - ☐ Alto grau
  - ☐ Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau de malignidade
  - ☐ Carcinoma de ductos salivares
  - ☐ Adenocarcinoma, SOE, tipo glândula salivar
- ☐ Carcinoma neuroendócrino
  - ☐ Bem diferenciado (tipo carcinoide)
  - ☐ Moderadamente diferenciado (carcinoide atípico)
  - ☐ Pouco diferenciado (carcinoma de pequenas células)
- ☐ Adenocarcinoma, SOE (tipo não glândula salivar)
- ☐ Sarcoma
- ☐ Melanoma de mucosa
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.6 Diferenciação histológica (grau histológico)

- ☐ Não se aplica
- ☐ O grau histológico não pode ser avaliado
- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
- ☐ Indiferenciado
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.7 Invasão vascular/linfática

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada
  - ☐ Sanguínea ☐ Linfática

IV.8 Infiltração perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada

-Manual de Laudos.indb 103 22/10/13 2:10 PM

IV.9 Estado das margens cirúrgicas (caso tenham sido examinadas em congelação, repetir o resultado)

- ☐ Não se aplica (em caso de biópsias incisionais)
- ☐ Não podem ser avaliadas (explicar o motivo) _____
- ☐ Não comprometidas pela neoplasia (livres); medida da menor distância entre o tumor e a margem mais próxima (especificar) _____ cm
- ☐ Comprometida(s) pelo tumor (especificar) _____

IV.10 Condição dos linfonodos cervicais

- ☐ Total de linfonodos examinados no nível I
- ☐ Total de linfonodos com metástase no nível I; medida do maior linfonodo com metástase no nível I _____ cm
- ☐ Total de linfonodos examinados no nível II
- ☐ Total de linfonodos com metástase no nível II; medida do maior linfonodo com metástase no nível II _____ cm
- ☐ Total de linfonodos examinados no nível III
- ☐ Total de linfonodos com metástase no nível III; medida do maior linfonodo com metástase no nível III _____ cm
- ☐ Total de linfonodos examinados no nível IV
- ☐ Total de linfonodos com metástase no nível IV; medida do maior linfonodo com metástase no nível IV _____ cm
- ☐ Total de linfonodos examinados no nível V
- ☐ Total de linfonodos com metástase no nível V; medida do maior linfonodo com metástase no nível V _____ cm

IV.11 Extravasamento tumoral além da cápsula do linfonodo

- ☐ Não
- ☐ Sim. Nível (especificar) _____

IV.12 Em casos de tratamento pré-operatório, descrever os efeitos nos linfonodos

_____

_____

V. Estudos complementares

V.1 Colorações especiais _____

V.2 Estudo imuno-histoquímico _____

V.3 Estudos genéticos/moleculares _____

-Manual de Laudos.indb 104 22/10/13 2:10 PM

VI. Classificação TNM

VI.1 TNM dos carcinomas e dos adenocarcinomas

T – Tumor primário – lábio e cavidade oral (classificação clínica, cT = classificação patológica, pT) (Tabela 1)

- ☐ Tx – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma *in situ*
- ☐ T1 – Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- ☐ T2 – Tumor com mais de 2 e até 4 cm em sua maior dimensão
- ☐ T3 – Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão
- ☐ T4a – (*Lábio*) Tumor que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, nervo alveolar inferior, assoalho da boca ou pele da face (queixo ou nariz)
- ☐ T4a – (*Cavidade oral*) Tumor que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), seios maxilares ou pele da face
- ☐ T4b – (*Lábio e cavidade oral*) Tumor que invade o espaço mastigador, lâminas pterigoides ou base do crânio ou envolve artéria carótida interna

Nota: A erosão superficial isolada do osso/alvéolo dentário por um tumor primário de gengiva não é suficiente para classificá-lo como T4.

N – Linfonodos regionais (cervicais) – lábio e cavidade oral (cN = pN) (Tabela 1)

- ☐ Nx – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ N1 – Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- ☐ N2 – Metástase como descrito a seguir
  - ☐ N2a – Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm e com até 6 cm em sua maior dimensão
  - ☐ N2b – Metástase em múltiplos linfonodos homolaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
  - ☐ N2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- ☐ N3 – Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

-Manual de Laudos.indb 105 22/10/13 2:10 PM

Tabela 1 Grupamentos prognósticos do câncer de lábio e da cavidade oral.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

T – Tumor primário – orofaringe (cT = pT) (Tabela 2)

- ☐ Tx – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma *in situ*
- ☐ T1 – Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- ☐ T2 – Tumor com mais de 2 e até 4 cm em sua maior dimensão
- ☐ T3 – Tumor com mais de 4 cm em sua maior dimensão ou extensão para a superfície lingual da epiglote
- ☐ T4a – Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: laringe, músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), pterigoide medial, palato duro e mandíbula*
- ☐ T4b – Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: músculo pterigoide lateral, lâminas pterigoides, nasofaringe lateral, base do crânio; ou envolve a artéria carótida

* **Nota:** A extensão mucosa para a superfície lingual da epiglote, a partir do tumor primário da base da língua e valéculas, não constitui invasão da laringe.

N – Linfonodos regionais (cervicais) – orofaringe (cN = pN) (Tabela 2)

- ☐ Nx – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ N1 – Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- ☐ N2 – Metástase como descrito a seguir

-Manual de Laudos.indb 106 22/10/13 2:10 PM

- ☐ N2a – Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 e até 6 cm em sua maior dimensão
- ☐ N2b – Metástase em linfonodos múltiplos homolaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- ☐ N2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão

☐ N3 – Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

Tabela 2 Grupamentos prognósticos do câncer de orofaringe.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

VI.2 TNM do melanoma maligno de mucosa

T – Tumor primário – melanoma (cT = pT) (Tabela 3)

- ☐ Tx – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ T3 – Tumor limitado ao epitélio e/ou à submucosa (doença na mucosa)
- ☐ T4a – Tumor que invade tecidos moles profundos, cartilagem, osso ou pele sobrejacente
- ☐ T4b – Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: cérebro, dura-máter, base do crânio, nervos cranianos distais (ou inferiores) (IX, X, XI, XII), espaço mastigador, artéria carótida, espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais

Nota: Os melanomas de mucosa são tumores agressivos; portanto, T1 e T2 são omitidos, assim como os estádios I e II.

-Manual de Laudos.indb 107 22/10/13 2:10 PM

N – Linfonodos regionais – melanoma de mucosa (cN = pN) (Tabela 3)

- ☐ Nx – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ N1 – Metástase em linfonodo regional

Tabela 3 Grupamentos prognósticos do melanoma de mucosa.

Estádio	T	N	M
III	T3	N0	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T3, T4a	N1	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

pN0 (válido para carcinomas, adenocarcinomas e melanomas de lábio, de cavidade oral e de orofaringe)

O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Já o exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical radical ou radical modificado incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado não seja encontrado, classifica-se como pN0. Quando o tamanho for um critério para a classificação pN, mede-se a metástase, e não o linfonodo inteiro.

VI.3 Drenagem linfática

- Lábio superior: linfonodos pré-auriculares, infraparotídeos, submandibulares e submentonianos; esvaziamento seletivo homolateral.
- Lábio inferior medial: linfonodos submentonianos; esvaziamento seletivo bilateral.
- Lábio inferior lateral: linfonodos submandibulares; esvaziamento seletivo bilateral.
- Mucosa oral: linfonodos submentonianos e submandibulares.
- Rebordos alveolares: linfonodos submentonianos e submandibulares.
- Trígono retromolar: linfonodos cervicais superiores.
- Assoalho da boca, parte anterior: linfonodos inferiores da cadeia cervical profunda superior via linfonodos submentonianos.
- Assoalho da boca, outras partes: linfonodos submandibulares e cervicais profundos superiores.
- Língua: a drenagem linfática se inicia do extenso plexo submucoso com drenagem posterior para os linfonodos cervicais profundos.
- Palato duro: linfonodos cervicais profundos superiores e retrofaríngeos.

-Manual de Laudos.indb 108 22/10/13 2:10 PM

- Gengiva superior e porção posteroinferior: linfonodos submandibulares.
- Gengiva, porção inferoanterior: linfonodos submentonianos.
- Orofaringe: linfonodos cervicais profundos superiores, principalmente os dos grupos jugulodigástricos e júgulo-omo-hióideo.

VII. Diagnóstico final (exemplos)

VII.1 Produto de queilectomia simples (lábio inferior)

Carcinoma de células escamosas ceratinizante bem diferenciado formando lesão ulcerovegetante em mucosa de lábio inferior, medindo 1,2 × 1 cm, com 0,3 cm de espessura. Não foram detectadas invasão vascular/linfática ou infiltração perineural; ausência de necrose e de áreas de hemorragia. Limites cirúrgicos livres de neoplasia, vistos em exame de congelação (a lesão dista 0,5 cm da margem cirúrgica mucosa mais próxima: lateral direita).

Classificação patológica: pT1.

VII.2 Produto de glossopelvemandibulectomia segmentar à direita e esvaziamento cervical radical homolateral

Carcinoma de células escamosas ceratinizante moderadamente diferenciado formando volumosa tumoração ulcerada em assoalho lateral direito da boca, medindo 4,5 × 3,5 cm, com 2,3 cm de espessura, infiltrando profundamente a musculatura esquelética do assoalho, a glândula sublingual, a borda lateral da porção ventral da língua (mucosa e musculatura), além da mucosa gengival inferior e do osso mandibular adjacente, homolaterais. Presença de áreas de carcinoma *in situ* e de displasia de alto grau (acentuada) na mucosa do assoalho, nas áreas adjacentes ao tumor. Limites cirúrgicos livres (maiores que 1 cm), vistos em exame por congelação. Presença de invasão angiolinfática. Não foi detectada infiltração perineural. Ausência de necrose e áreas de hemorragia. Carcinoma de células escamosas metastático para 3 em 6 linfonodos isolados do esvaziamento cervical nível II à direita, medindo o maior 2,2 × 1 × 0,5 cm, sem extravasamento tumoral através da cápsula. Glândula submandibular, veia jugular, músculo esternocleidomastóideo e demais linfonodos à direita (4 do nível I, 7 do nível III, 5 do nível IV e 3 do nível V) livres de comprometimento neoplásico.

Classificação patológica: pT4a pN2b.

VII.3 Produto de maxilarectomia de infraestrutura à direita

Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau de malignidade formando tumoração medindo 2,3 × 1,5 cm, com 1,3 cm de espessura máxima, bem delimitada, não en-

-Manual de Laudos.indb 109 22/10/13 2:10 PM

capsulada, sobrelevada, localizada em submucosa de palato duro à direita, com mucosa subjacente íntegra, exibindo hiperplasia epitelial sem atipias. Presença de extensa infiltração perineural. Não foi detectada invasão vascular/linfática; ausência de necrose e de áreas de hemorragia. Limites cirúrgicos livres de neoplasia (maiores que 1 cm), vistos em exame por congelação.

Classificação patológica: pT2.

VII.4 Produto de estafilectomia total

Carcinoma de células escamosas tipo basaloide exibindo áreas focais de necrose e hemorragia, formando lesão ulcerada, irregular, mal delimitada, medindo 3 × 1,6 cm, com 1,5 cm de espessura, localizada em palato mole. Não foram observadas invasão angiolinfática e infiltração perineural. Limites cirúrgicos vistos em congelação: limite anterior comprometido pela neoplasia; demais limites cirúrgicos livres. A mucosa adjacente à neoplasia exibe displasia de alto grau (moderada a acentuada) e hiperplasia com hiperceratose (leucoplasia). Os três linfonodos examinados estão livres de neoplasia.

O estudo imuno-histoquímico mostrou positividade difusa para 34-beta-E12; positividade focal para *pool* de citoceratinas (AE1/AE3), EMA e CAM5.2; positividade tipo *dot like* para vimentina. Positividade focal e fraca em raras células neoplásicas para p63 e GFAP. Negatividade para cromogranina, sinaptofisina e proteína S100.

Classificação patológica: pT2 pN0.

VIII. Considerações gerais

Os carcinomas da pele do lábio (C44.0) se comportam de maneira similar aos carcinomas de pele de outras localizações anatômicas e devem ser estadiados de acordo com a classificação TNM para tumores malignos de pele.

Os tumores de lábio, de cavidade oral e orofaringe podem ser benignos ou malignos e são classificados como epiteliais (papilomas de células escamosas, carcinomas), mesenquimais (sarcomas) ou hematolinfoides (linfomas).

Os tumores malignos epiteliais de lábio, de cavidade oral e orofaringe são mais frequentes em homens entre a quinta e a sexta décadas da vida. Podem estar associados à infecção pelo HPV (principalmente dos tipos 16 e 18), em pequena porcentagem para os tumores de cavidade oral, e em mais do que 5% para os tumores de amígdala e orofaringe. De 10 a 35% dos pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe apresentam uma segunda neoplasia.

O CEC é o tipo histológico mais frequente do lábio, da cavidade oral e da orofaringe, respondendo por mais de 90% de todos os tumores malignos dessas localizações. Existe forte associação entre esse tipo de câncer e o sinergismo entre o tabaco

-Manual de Laudos.indb 110 22/10/13 2:10 PM

e o abuso de bebidas alcoólicas. A maioria dos CEC é ceratinizada (ou ceratinizante), mas também existem os não ceratinizados. São variantes dos CEC convencionais: CEC verrucoso, CEC papilífero (exofítico), CEC sarcomatoide (CEC de células fusiformes), CEC basaloide e carcinoma adenoescamoso.

Muitas vezes, os CEC invasivos são acompanhados de lesões precursoras e/ou pré-malignas: carcinoma microinvasor, carcinoma *in situ*, displasias de alto grau (acentuada, moderada) e baixo grau (leve), lesões eritroplásicas, leucoplásicas e/ou mistas (eritroleucoplásicas). As lesões eritroplásicas e as mistas mostram alta porcentagem de displasia, frequentemente de alto grau, e podem evoluir para câncer. As leucoplasias geralmente não evoluem para câncer, podendo regredir quando o fator etiológico é retirado; a maioria das leucoplasias não mostra displasia epitelial e sim hiperplasia epitelial. A queilite actínica, que é uma degeneração do rebordo avermelhado do lábio, secundária à exposição ao sol, também é uma lesão pré-neoplásica. A leucoplasia verrucosa proliferativa, geralmente múltipla, que ocorre com maior frequência em mucosa oral de mulheres (4:1), mas também pode acometer homens (língua), apresenta muitas recidivas e progride rapidamente para câncer.

Os tumores epiteliais originários em glândula salivar menor são mais frequentes em mulheres, também acometem lábios, cavidade oral e orofaringe e são classificados em: (1) benignos: adenoma pleomórfico, adenoma canalicular, adenoma membranoso, adenoma de células basais, oncocitoma, mioepitelioma, papiloma ductal, cistoadenoma; (2) malignos: carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma polimorfo de baixo grau de malignidade, carcinoma de células acinares, carcinoma epitelial-mioepitelial, adenoma pleomórfico metastatizante, carcinoma ex-adenoma pleomórfico, carcinossarcoma, adenocarcinoma de ductos salivares, carcinoma de células claras, adenocarcinoma de células basais, carcinoma oncocítico, carcinoma mioepitelial, cistoadenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma sebáceo, adenocarcinoma SOE.

Outros tumores que podem acometer lábio, cavidade oral e orofaringe: (1) benignos: mioblastoma de células granulares (principalmente na língua), ceratoacantoma, épulis de células (granulares) congênito; (2) malignos: carcinoma indiferenciado tipo linfoepitelioma, carcinoma neuroendócrino (bem, moderadamente e pouco diferenciado), carcinoma de pequenas células, adenocarcinomas (tipo não glândula salivar), melanoma de mucosa.

Os tumores mesenquimais também podem acometer mucosa e/ou partes moles do lábio, cavidade oral e orofaringe, e são classificados em: (1) benignos: hemangioma, linfangioma cístico, linfangioma cavernoso, higroma cístico, hemangiopericitoma, neurinoma (neurilemoma, schwannoma), neurofibroma, lipoma, fibro-histiocitoma, histiocitoma, leiomioma, tumor condromixoide ectomesenquimal da língua

-Manual de Laudos.indb 111 22/10/13 2:10 PM

anterior, mixoma, fibromatose tipo desmoide, miofibroma, miofibromatose, tumor miofibroblástico, tumor fibroso solitário; (2) malignos: hemangiossarcoma, hemangioendotelioma maligno, hemangioendotelioma epitelioide maligno, hemangiopericitoma maligno, sarcoma de Kaposi, tumor maligno da bainha do nervo periférico, lipossarcoma, fibro-histiocitoma maligno pleomórfico, fibromixossarcoma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma alveolar, rabdomiossarcoma embrionário, fibrossarcoma, sarcoma alveolar de partes moles, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), condrossarcoma mesenquimal, ameloblastoma extraósseo (tipo periférico, originário de mucosa gengival ou de partes moles, correspondendo a cerca de 10% dos ameloblastomas).

Os tumores hematolinfoides também podem ocorrer nessas localizações (linfomas de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, plasmocitomas, mieloma múltiplo, histiocitose de células de Langerhans, sarcoma mieloide, sarcoma de células dendríticas foliculares), assim como tumores secundários (metastáticos).

A seguir, alguns exemplos de lesões tumorais e não tumorais que podem acometer lábios, cavidade oral e orofaringe e que podem simular neoplasias malignas:

- Lesões associadas à infecção pelo HPV: papiloma de células escamosas (neoplasia benigna de origem epitelial), verruga vulgar (lesão não neoplásica), condiloma acuminado (verruga venérea, condiloma venéreo), papilomas e papilomatose florida (geralmente em pacientes com HIV positivo, imunossupressão e infecção pelo HPV).
- Doenças inflamatórias: infecção bacteriana aguda que pode evoluir com formação de abscesso (p. ex., amigdalite), infecção por micobactéria (p. ex., tuberculose), infecção por fungos (p. ex., candidíase, blastomicose sul-americana), infecção viral (p. ex., HPV, vírus Epstein-Barr [EBV], mononucleose infecciosa, Aids, citomegalovírus), doença da arranhadura do gato, doenças granulomatosas (p. ex., sarcoidose).
- Lesões císticas, não neoplásicas: cisto dermoide, cisto linfoepitelial, mucoceles, rânula, etc.
- Lesões reativas, inflamatórias, não infecciosas e pseudotumorais: hiperplasia epitelial, hiperplasia epitelial papilífera, hiperplasia verruciforme, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, sialometaplasia necrotizante, fibroma de irritação (hiperplasia fibrosa, nódulo fibroso, fibroma traumático), fasciite nodular, papilomatose oral florida; hamartomas, coristoma (heterotopia, ectopia, restos aberrantes), grânulos de Fordyce (glândulas sebáceas ectópicas na cavidade oral), mucinose oral focal, tireoide lingual, pênfigos, líquen plano oral, estomatite aftosa recorrente, sífilis, xeroderma pigmentoso, lúpus eritematoso, epidermólise bolhosa, entre outras.

-Manual de Laudos.indb 112 22/10/13 2:10 PM

A orientação do espécime cirúrgico e a identificação das margens cirúrgicas são responsabilidades do cirurgião, tanto quando é realizado o exame de congelação durante o ato cirúrgico como quando o espécime é encaminhado para um laboratório.

O exame de congelação durante o ato cirúrgico permite ao cirurgião fazer a ressecção cirúrgica e a ampliação da ressecção, se necessária, sem perder a orientação da peça no campo operatório – um problema possível quando se precisa fazer nova cirurgia.

São indicações para o exame de congelação:

- Avaliação da adequabilidade da amostra para diagnóstico.
- Obtenção do diagnóstico histológico imediato quando a intervenção terapêutica definitiva for decidida no ato cirúrgico: diagnóstico diferencial entre câncer e outras lesões não neoplásicas.
- Identificar e/ou diagnosticar qualquer anormalidade no tecido, observada durante a cirurgia.
- Confirmação da presença ou ausência de neoplasia.
- Avaliação das margens cirúrgicas.
- Avaliação preliminar da natureza da lesão para planejar o procedimento cirúrgico com base na extensão e na distribuição do tumor (cirurgia total/subtotal).
- Avaliação da presença ou não de metástase em linfonodos.

Bibliografia

AFIP. Armed Forces Institute of Pathology. Atlas of tumor pathology. Series 4. Fascicle 9. Tumors of salivary glands. In: Ellis GL, Auclair PL (eds.). Washington: American Registry of Pathology (ARP) and AFIP, 2008.

Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M, Barnes L (eds.). Surgical pathology of the head and neck. 3. ed. v. 1. Uses, abuses, and pitfalls of frozen-section diagnoses of diseases of head and neck. Benign, nonneoplastic diseases, noninfectious vesiculoerosive and ulcerative lesions, premalignant lesions and cancer of lip, oral cavity and oropharynx. New York: Informa Healthcare, 2009.

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds.). WHO. World Health Organization classification of tumours. IARC. International Agengy for Research on Cancer. Pathology and genetics. Head and neck numours. Lyon: IARC, 2005.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas and melanoma of the pharynx. Based on AJCC/UICC TNM, 7. ed. Version: Pharynx 3.1.0.1. Protocol web posting date: November 2011. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2011/Pharynx_11protocol.pdf; acessado em 31 de março de 2013.

-Manual de Laudos.indb 113 22/10/13 2:10 PM

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas and melanoma of the lip and oral cavity. Based on AJCC/UICC TNM, 7. ed. Version: LipOralCavity 3.1.0.2. Protocol web posting date: June 2012. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/LipOralCav_12protocol.pdf; acessado em 31 de março de 2013.

Richardson MS, Barnes L, Carlson DL, Chan J, Ellis G, Harrison LB et al. Surgical pathology. 10. ed. Edinburgh: Elsevier, 2011.

Rosai J, Ackerman L. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10 ed. v. 1 e 2. Edinburgh: Mosby, 2011. p. 237-64; 2559-562.

Sociedade Brasileira de Patologia. Manual de padronização de laudos histopatológicos. 3. ed. Reichmamm, 2005.

UICC. União Internacional contra o Câncer. TNM classificação de tumores malignos. 7. ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), 2012.

Wenig BM, Barnes L, Carlson DL, Chan J, Ellis G, Harrison LB et al. UICC. Union for International Cancer Control. TNM supplement. A commentary on uniform use. 4. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012.

Wenig BM, Schmitt W, Scott J, Clansey N (eds.). Atlas of head and neck pathology. Section 2: Oral cavity, nasopharynx, oropharynx and neck. Appendix A: Upper aerodigestive tract (including salivary glands). 2. ed. China: Saunders, Elsevier, 2008.

-Manual de Laudos.indb 114 22/10/13 2:10 PM

5

NEOPLASIAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Albina Messias A. Milani Altemani
Icléia Siqueira Barreto

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C07.9 Glândula parótida
C08.0 Glândula submandibular
C08.1 Glândula sublingual
C08.8 Lesões sobrepostas de glândulas salivares maiores
C08.9 Glândula salivar maior (SOE)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Estudo citológico

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado
  - ☐ Diagnóstico _____
  - ☐ Citologia não conclusiva

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Ressecção da parótida
  - ☐ Parotidectomia superficial
  - ☐ Parotidectomia total
- ☐ Ressecção da glândula submandibular

-Manual de Laudos.indb 115 22/10/13 2:10 PM

☐ Ressecção de linfonodos cervicais (especificar) _____
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não especificado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Espécime

☐ Parótida
  ☐ Somente lobo superficial
  ☐ Somente lobo profundo
☐ Glândula parótida total
☐ Glândula submandibular
☐ Glândula sublingual
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não especificado

IV.2 Integridade do espécime

☐ Intacto ☐ Fragmentado

IV.3 Dimensões

Dimensões da peça _____ × _____ × _____ cm
Dimensões do tumor _____ × _____ × _____ cm
Peso _____ g

IV.4 Lateralidade do espécime

☐ Direita ☐ Bilateral
☐ Esquerda ☐ Não designada

IV.5 Focalidade do tumor

☐ Foco único ☐ Bilateral
☐ Multifocal (especificar) _____

IV.6 Descrição do tumor

☐ Encapsulado/circunscrito
☐ Invasivo
☐ Sólido
☐ Cístico
☐ Outro (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 116 22/10/13 2:10 PM

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico *(lista em ordem alfabética)*

V.1.2 Tumores epiteliais benignos

- ☐ Adenoma canalicular
- ☐ Adenoma de células basais
- ☐ Adenoma pleomórfico
- ☐ Adenoma/linfadenoma sebáceo
  - ☐ Linfadenoma não sebáceo
- ☐ Cistoadenoma
- ☐ Cistoadenoma papilífero
- ☐ Cistoadenoma mucinoso
- ☐ Mioepitelioma
- ☐ Oncocitoma
- ☐ Papiloma ductal
  - ☐ Papiloma ductal invertido
  - ☐ Papiloma intraductal
  - ☐ Sialoadenoma papilífero
- ☐ Tumor de Warthin

V.1.3 Tumores epiteliais malignos

- ☐ Adenocarcinoma de células basais
- ☐ Adenocarcinoma de células claras
- ☐ Adenocarcinoma mucinoso
- ☐ Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau
- ☐ Adenocarcinoma sebáceo
  - ☐ Adenocarcinoma sebáceo
  - ☐ Linfadenocarcinoma sebáceo
- ☐ Adenocarcinoma, sem outra especificação (SOE)
  - ☐ Grau histológico
    - ☐ Baixo ☐ Intermediário ☐ Alto
- ☐ Adenoma pleomórfico metastatizante
- ☐ Carcinoma adenoide cístico (ver "VII.1 Grau histológico")
- ☐ Carcinoma de células acinares
- ☐ Carcinoma de células pequenas (neuroendócrino)
- ☐ Carcinoma dos ductos salivares
- ☐ Carcinoma ex-adenoma pleomórfico (tumor misto maligno)
  - ☐ Grau histológico
    - ☐ Baixo ☐ Alto

-Manual de Laudos.indb 117 22/10/13 2:10 PM

☐ Grau de invasão

☐ Minimamente invasivo ☐ Invasivo

☐ Intracapsular (não invasivo)

☐ Carcinoma epidermoide primário

☐ Carcinoma epitelial-mioepitelial

☐ Carcinoma indiferenciado de grandes células

☐ Carcinoma linfoepitelial (linfoepitelioma)

☐ Carcinoma mioepitelial (mioepitelioma maligno)

☐ Carcinoma mucoepidermoide

☐ Grau histológico

☐ Baixo ☐ Intermediário ☐ Alto

☐ Carcinossarcoma (verdadeiro tumor misto maligno)

☐ Carcinoma oncocitótico

☐ Cistadenocarcinoma cribriforme de baixo grau

☐ Cistadenocarcinoma

☐ Sialoblastoma

☐ Outros (especificar) _____

☐ Carcinoma, tipo não pode ser especificado

V.2 Grau histológico (ver item "VII. Classificação")

☐ Não aplicável

☐ GX – Não pode ser acessado

☐ G1 – Bem diferenciado

☐ G2 – Moderadamente diferenciado

☐ G3 – Pouco diferenciado

☐ Outro (especificar) _____

V.3 Extensão microscópica do tumor (especificar) _____

V.3.1 Margens

☐ Não podem ser acessadas

☐ Margens não envolvidas por carcinoma

Distância do tumor para a margem mais próxima _____ cm

Especificar a margem _____

☐ Margens envolvidas por carcinoma

Especificar a margem _____

V.3.2 Invasão linfovascular

☐ Não identificada ☐ Presente

☐ Indeterminada

-Manual de Laudos.indb 118 22/10/13 2:10 PM

V.3.3 Invasão perineural

☐ Não identificada ☐ Presente

☐ Indeterminada

V.3.4 Linfonodos

☐ Ausentes

☐ Presentes

Total de linfonodos examinados _____

☐ Ausência de metástases

☐ Presença de metástases

Número de linfonodos positivos _____

Localização dos linfonodos positivos _____

Tamanho (maior dimensão) do maior linfonodo positivo ____ × ____ × ____ cm

Invasão extracapsular

☐ Sim ☐ Não

V.4 Achados patológicos adicionais

☐ Sialoadenite

☐ Proliferação linfoide associada ao tumor

☐ Outros (especificar) _____

V.5 Estudos complementares

☐ Especificar tipo(s) _____

☐ Especificar resultado(s) _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Carcinoma adenoide cístico, tipo sólido, da parótida direita, medindo 3 cm, com extensão extraglandular para tecidos moles adjacentes.

Margens cirúrgicas livres de neoplasia.

Presença de invasão carcinomatosa perineural e ausência de êmbolos neoplásicos.

Presença de metástases carcinomatosas em dois linfonodos periparotídeos, o maior medindo 2 cm, sem invasão extracapsular, no total de cinco isolados.

VII. Classificação TNM (Tabela 1)

pT – Tumor primário

☐ pTX – Não pode ser avaliado

☐ pT1 – Tumor < 2 cm em sua maior dimensão, sem extensão extraglandular*

☐ pT2 – Tumor de 2 a 4 cm em sua maior dimensão, sem extensão extraglandular*

-Manual de Laudos.indb 119 22/10/13 2:10 PM

☐ pT3 – Tumor ≥ 4 cm e/ou com extensão extraglandular*
☐ pT4a – Tumor que invade pele, mandíbula, canal auditivo ou nervo facial
☐ pT4b – Tumor com invasão da base do crânio, lâminas pterigoides ou encarceramento da artéria carótida

* **Nota:** Para T1, T2 e T3, define-se como extensão extraglandular quando o tumor invade tecidos moles ou nervos. Para fins de classificação, considera-se apenas se a invasão for evidente clínica ou macroscopicamente.

pN – Linfonodos regionais

☐ pNX – Não podem ser avaliados
☐ pN0 – Ausência de metástases nos linfonodos regionais
☐ pN1 – Metástase em um único linfonodo ipsilateral, ≤ 3 cm em sua maior dimensão
☐ pN2a – Metástase em um único linfonodo ipsilateral com mais de 3 a 6 cm em sua maior dimensão
☐ pN2b – Metástases em linfonodos ipsilaterais múltiplos, ≤ 6 cm em sua maior dimensão
☐ pN2c – Metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais, ≤ 6 cm em sua maior dimensão
☐ pN3 – Metástase em linfonodo > 6 cm em sua maior dimensão

pM – Metástases a distância

☐ pMX – Não podem ser avaliadas
☐ pM0 – Ausência de metástase a distância
☐ pM1 – Metástase a distância
☐ + Especificar o(s) sítio(s), se conhecido(s): _____

Tabela 1 Grupamentos prognósticos das neoplasias das glândulas salivares.

Estádio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0

(continua)

-Manual de Laudos.indb 120 22/10/13 2:10 PM

Tabela 1 Grupamentos prognósticos das neoplasias das glândulas salivares. *(continuação)*

Estádio	T	N	M
IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

VII.1 Grau histológico

A maioria dos tumores de glândulas salivares não é classificada pelo grau histológico, pois a própria classificação quanto ao tipo histológico já os coloca na categoria de carcinoma de baixo ou alto risco (Tabela 2). Entretanto, os seguintes tumores salivares são usualmente graduados: carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide cístico, adenocarcinoma SOE e cistoadenocarcinoma.

A graduação do carcinoma mucoepidermoide tem implicação prognóstica e pode influenciar no tratamento e, portanto, deve sempre constar no laudo anatomopatológico. Na graduação desse carcinoma, são valorizadas a proporção de espaços císticos em relação ao crescimento sólido, a proporção de tipos celulares, o grau de anaplasia nuclear, a necrose, as mitoses, a invasão de nervos e ossos.

No carcinoma adenoide cístico, a graduação histológica é baseada no padrão de crescimento, que é tubular, cribriforme e sólido. O padrão sólido correlaciona com pior prognóstico, e aqueles com 30% ou mais desse padrão são classificados como sólidos (alto grau). Para os outros tipos de tumores, o grau histológico é baseado na combinação de aspectos citomorfológicos, que incluem pleomorfismo, mitoses e necrose. O componente carcinomatoso do carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CXAP) é outro exemplo de tumor salivar que deve ser graduado. Além disso, esse componente também deve ser classificado quanto ao tipo histológico e à extensão de invasão em relação à cápsula do adenoma pleomórfico em:

- CXAP intracapsular: o carcinoma está confinado ao adenoma pleomórfico e, portanto, limitado por sua cápsula.
- CXAP minimamente invasivo: o carcinoma invade até 1,5 mm além da cápsula do adenoma que o alberga.
- CXAP francamente invasivo: invasão carcinomatosa maior que 1,5 mm nos tecidos adjacentes ao adenoma pleomórfico.

Os carcinomas intracapsulares e minimamente invasivos são considerados tumores de baixo grau, nos quais as metástases são excepcionais. Os carcinomas francamente invasivos geralmente são mais agressivos, com potencial para metás-

-Manual de Laudos.indb 121 22/10/13 2:10 PM

tases, recidivas e morte. O diagnóstico de carcinoma intracapsular necessita de documentação da ausência de extensão carcinomatosa além da cápsula do adenoma e, para tanto, recomenda-se que a lesão seja totalmente examinada.

Transformação para alto grau em carcinomas salivares: até recentemente este fenômeno era denominado desdiferenciação. A transformação para alto grau tem sido descrita nos carcinomas adenoide cístico, acinar e epitelial-mioepitelial. As áreas transformadas são compostas por carcinoma indiferenciado ou pouco diferenciado e coexistem ao lado de outras que mantêm o aspecto convencional do tumor. Nas áreas transformadas, o índice proliferativo é notoriamente mais elevado.

Tabela 2 Estratificação de risco da Organização Mundial da Saúde para neoplasias de glândulas salivares.

Baixo risco	Alto risco
Carcinoma de células acinares	Carcinoma sebáceo e linfadenocarcinoma
Carcinoma mucoepidermoide de baixo grau	Carcinoma mucoepidermoide de alto grau
Carcinoma epitelial-mioepitelial	Carcinoma adenoide cístico
Adenocarcinoma polimórfico de baixo grau	Adenocarcinoma mucinoso
Carcinoma de células claras	Carcinoma epidermoide
Adenocarcinoma de células basais	Carcinoma de pequenas células
Carcinoma do ducto salivar de baixo grau (cistoadenocarcinoma cribriforme de baixo grau)	Carcinoma de grandes células
Carcinoma mioepitelial	Carcinoma linfoepitelial
Carcinoma oncocítico	Adenoma pleomórfico metastatizante
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico (intracapsular/minimamente invasivo)	Carcinoma ex-adenoma pleomórfico (francamente invasivo ou de alto grau histológico)
Sialoblastoma	Carcinossarcoma
Adenocarcinoma sem outras especificações e cistoadenocarcinoma de baixo grau	Adenocarcinoma e cistadenocarcinoma, sem outras especificações, de alto grau

* Nota: O carcinoma adenoide cístico, independentemente do padrão de crescimento, é considerado de alto risco em razão da alta frequência de recidivas locais. Apenas no padrão sólido é observado risco maior para metástases linfonodais.

-Manual de Laudos.indb 122 22/10/13 2:10 PM

VII.2 Processamento da peça cirúrgica

As peças cirúrgicas complexas necessitam da comunicação entre o cirurgião e o patologista. Devem ser enviadas com indicações de orientação em relação às estruturas anatômicas da região e os tecidos que a compõem.

A peça cirúrgica deve ser medida, pesada, totalmente recoberta com tinta nanquim e seccionada em cortes seriados. Devem ser medidos o tumor e a menor margem cirúrgica. Os fragmentos para exame histológico devem representar o tumor, a interface tumor-glândula salivar, o envolvimento neoplásico dos tecidos extraglandulares e as margens cirúrgicas. Quando houver ressecção do nervo facial, deve-se representá-lo, identificando sua extremidade.

VII.3 Imuno-histoquímica

Os tumores salivares benignos e malignos compartilham frequentemente a mesma composição celular e aspectos histológicos. Portanto, o exame imuno-histoquímico deve ser usado como uma ferramenta auxiliar que se apoia em forte base morfológica. A seguir, são listados os anticorpos que podem ser úteis para auxiliar em diagnósticos diferenciais difíceis:

- Marcadores não específicos de diferenciação epitelial luminal/acinar: AE1/AE3, citoceratinas 7, 8, 18 e 19, antígeno de membrana epitelial (EMA) e antígeno carcinoembriônico (CEA).
- Marcadores não específicos do mioepitélio (podem ser observados em alguns fenótipos epiteliais ductais): S100, GFAP, citoceratina 14, vimentina.
- Marcadores de diferenciação muscular (mioepitélio): actina de músculo liso-alfa, calponina, caldesmon e p63.
- Marcadores de organelas celulares: mitocôndria (tumores oncocíticos).

VII.4 Patologia molecular

Uma minoria dos tumores salivares apresenta alterações citogenéticas com implicações em diagnóstico e/ou prognóstico. No adenoma pleomórfico, há cinco genes de fusão contendo PLAG1 e HMGA2 considerados tumor-específicos e que, consequentemente, podem ser usados como marcadores da lesão. No carcinoma mucoepidermoide, a translocação t(11;19)(q12;p13) resulta no gene e proteína de fusão MECT1-MAML2, que está presente em mais da metade desses tumores. Essa translocação, que pode ser detectada por RT-PCR e Fish, está associada com grau histológico baixo e melhor prognóstico, sugerindo, portanto, possível papel no diagnóstico e avaliação prognóstica do carcinoma mucoepidermoide.

No carcinoma adenoide cístico, a translocação t(6;9)(q22-23;p23-24) resulta no gene de fusão MYB-NFIB, que pode ser encontrado em cerca de um terço desses

-Manual de Laudos.indb 123 22/10/13 2:10 PM

carcinomas. A translocação pode ser verificada através de RT-PCR, Fish e imuno-histoquímica e, além de possível alvo terapêutico, pode auxiliar no diagnóstico do tumor.

O carcinoma secretório da glândula salivar é análogo ao da mama e é uma entidade recentemente descrita, que pode ser identificada pela detecção do gene de fusão ETV6-NTRK3, por RT-PCR ou Fish. Esse gene é resultado da translocação balanceada t(12;15)(p13;q25), que também ocorre no carcinoma secretório da mama e em outros tumores mesenquimatosos.

Bibliografia

Eveson JW, Auclair PL, Gnepp DR, El-Naggar AK. Tumors of the salivary glands: introduction. In: Barnes EL, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (eds.). World Health Organization classification of tumours: pathology & genetics. Head and neck tumours. Lyon: IARC Pres, 2005.

Gnepp DR. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 2. ed. Elsevier, 2009.

Seethala RR. Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas. Adv Anat Pathol 2011; 18:29-45.

Skalova A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordonez B et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol 2010; 34:599-608.

Zarbo R. Salivary gland neoplasia: a review for the practicing pathologist. Modern Pathology 2002; 15:298-323.

-Manual de Laudos.indb 124 22/10/13 2:10 PM

6

TUMORES DOS SEIOS PARANASAIS E CAVIDADE NASAL

Icléia Siqueira Barreto

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C30.3 Cavidade nasal (septo, assoalho, parede lateral, vestíbulo)
C31.0 Seio maxilar
C31.1 Seio etmoidal
C31.3 Seio esfenoidal
C31.2 Seio frontal

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ Sintomas e duração _____
- ☐ Diagnóstico clínico e de exames de imagem _____
- ☐ Tratamentos prévios
  - ☐ Quimioterapia ☐ Radioterapia
  - ☐ Outros (especificar) _____
- ☐ Biópsias prévias (especificar) _____
- ☐ Outras informações relevantes _____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Ressecção (especificar o tipo)
  - ☐ Maxilectomia parcial
- ☐ Maxilectomia radical

-Manual de Laudos.indb 125 22/10/13 2:10 PM

☐ Dissecção dos linfonodos cervicais (especificar) _____
☐ Outros (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Integridade do espécime

☐ Intacto ☐ Fragmentado

IV.2 Recebimento do espécime

☐ A fresco ☐ Fixado em formalina
☐ Outro (especificar) _____

IV.3 Tamanho do espécime (maiores dimensões) _____ × _____ × _____ **cm**

IV.4 Tamanho do tumor _____ × _____ **cm, com espessura de** _____ **cm***
* Dimensões adicionais (caso haja mais que uma parte)_____ × _____ × _____ cm

IV.5 Lateralidade do espécime

☐ Direita ☐ Mediana
☐ Esquerda ☐ Não especificada

IV.6 Sítio do tumor

☐ Cavidade nasal
  ☐ Septo ☐ Parede lateral
  ☐ Assoalho ☐ Vestíbulo
☐ Seio(s) paranasal(is), maxilar
☐ Seio(s) paranasal(is), etmoidal
☐ Seio(s) paranasal(is), esfenoidal
☐ Outros (especificar) _____
☐ Não especificado

IV.7 Focalidade do tumor

☐ Foco único ☐ Bilateral
☐ Multifocal (especificar) _____

IV.8 Tamanho do tumor

Dimensão máxima _____cm*

-Manual de Laudos.indb 126 22/10/13 2:10 PM

* Dimensões adicionais _____ × _____ cm

☐ Não pode ser determinado

IV.9 Descrição macroscópica do tumor

☐ Padrão

- ☐ Polipoide
- ☐ Exofítico
- ☐ Endofítico
- ☐ Ulcerado
- ☐ Séssil
- ☐ Outro (especificar) _____

☐ Extensão macroscópica do tumor (especificar) _____

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

V.1.1 Carcinomas da cavidade nasal e dos seios paranasais

☐ Carcinoma epidermoide convencional

- ☐ Ceratinizante
- ☐ Não ceratinizante (células cilíndricas, células transicionais)

☐ Variantes do carcinoma epidermoide

- ☐ Carcinoma epidermoide acantolítico
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma escamoso basaloide
- ☐ Carcinoma epidermoide papilífero
- ☐ Carcinoma fusocelular (sarcomatoide)
- ☐ Carcinoma verrucoso
- ☐ Carcinoma de células gigantes
- ☐ Carcinoma linfoepitelial (não nasofaríngeo)
- ☐ Carcinoma indiferenciado sinonasal

☐ Adenocarcinoma, do tipo não glândula salivar

- ☐ Tipo intestinal
  - ☐ Tipo papilífero
  - ☐ Tipo colônico
  - ☐ Tipo sólido
  - ☐ Tipo mucinoso
  - ☐ Tipo misto
- ☐ Tipo não intestinal
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Alto grau
  - ☐ Grau intermediário

☐ Carcinoma de glândulas salivares menores

- ☐ Carcinoma de células acinares
- ☐ Carcinoma adenoide cístico

-Manual de Laudos.indb 127 22/10/13 2:10 PM

- ☐ Adenocarcinoma, SOE
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma ex-adenoma pleomórfico (tumor misto maligno)
- ☐ Adenocarcinoma de células claras
- ☐ Carcinoma epitelial-mioepitelial
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma mioepitelial
- ☐ Carcinoma oncocítico
- ☐ Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau
- ☐ Carcinoma do ducto salivar
- ☐ Carcinoma neuroendócrino
  - ☐ Tumor carcinoide típico (carcinoma neuroendócrino bem diferenciado)
  - ☐ Tumor carcinoide atípico (carcinoma neuroendócrino moderadamente diferenciado)
  - ☐ Carcinoma de pequenas células (carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado)
  - ☐ Carcinoma de pequenas células combinado (ou composto), do tipo neuroendócrino
- ☐ Melanoma maligno mucoso
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Carcinoma, tipo não determinado

V.2 Grau histológico (aplicável apenas para carcinomas)*

- ☐ N0 – Não aplicável
- ☐ GX – Não pode ser acessado
- ☐ G – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ Outro (especificar) _____

* **Nota:** Para graduação de carcinomas de glândulas salivares, ver Capítulo 5 – Neoplasias das glândulas salivares.

V.3 Extensão microscópica do tumor (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 128 22/10/13 2:10 PM

V.4 Margens cirúrgicas

- ☐ Não podem ser avaliadas
- ☐ Comprometidas por carcinoma invasivo
  - ☐ Especificar orientação _____
- ☐ Comprometidas por carcinoma *in situ* ou displasia de alto grau (moderada ou intensa)
  - ☐ Especificar orientação _____
- ☐ Livres de carcinoma invasivo e de epitélio atípico (carcinoma *in situ* ou displasia de alto grau)
  - ☐ Especificar orientação _____
  - ☐ Distância da menor margem (em relação ao carcinoma invasivo ou *in situ*/ displasia de alto grau) _____ mm
- ☐ Não aplicáveis

V.5 Efeito do tratamento

- ☐ Não identificado
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminado

V.6 Invasão linfovascular

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.7 Invasão perineural

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.8 Achados patológicos adicionais

- ☐ Não identificados
- ☐ Carcinoma *in situ*
- ☐ Displasia epitelial (especificar) _____
- ☐ Estudos complementares

  Especificar tipo(s) _____

  Especificar resultado(s)_____

V.9 Linfonodos (extensão extranodal)

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

-Manual de Laudos.indb 129 22/10/13 2:10 PM

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de maxilectomia radical, supramesoestruturas à direita, com exenteração orbitária homolateral.

Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, vegetante e ulcerado do seio maxilar direito, medindo 3,5 × 2 cm, com espessura de 1,5 cm, comprometendo a parede posterior óssea do seio maxilar, assoalho da órbita e fossa pterigoide.

Margens cirúrgicas e globo ocular livres de neoplasia.

Presença de invasão carcinomatosa perineural.

Invasão carcinomatosa angiolinfática não detectada.

Estadiamento patológico: pT3, pNX, pMX.

VII. Estadiamento pTNM

VII.1 Descritores TNM (Tabela 1)

Tamanho do tumor primário (pT)

- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Não há evidência do tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ*

pT – Tumor primário – seio maxilar

- ☐ pT1 – Tumor limitado à mucosa do seio maxilar, sem erosão ou destruição óssea
- ☐ pT2 – Tumor que causa erosão ou destruição óssea, incluindo extensão para o palato duro e/ou meato nasal médio, exceto extensão à parede posterior do seio maxilar e lâminas pterigoides
- ☐ pT3 – Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: osso da parede posterior do seio maxilar, tecidos subcutâneos, assoalho ou parede medial da órbita, fossa pterigoide, seios etimoidais
- ☐ pT4a – Doença local moderadamente avançada; tumor que invade qualquer uma das estruturas que se seguem: conteúdo anterior da órbita, pele da bochecha, lâminas pterigoides, fossa infratemporal, lâmina cribriforme, seio frontal, seio esfenoidal
- ☐ pT4b – Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: ápice da órbita, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não o da divisão do trigêmeo (V2), nasofaringe, *clivus*

pT – Tumor primário – cavidade nasal e seio etmoidal

- ☐ pT1 – Tumor restrito a uma das sublocalizações da cavidade nasal ou seio etmoidal, com ou sem invasão óssea

-Manual de Laudos.indb 130 22/10/13 2:10 PM

- ☐ pT2 – Tumor que envolve duas sublocalizações de uma única localização ou que se estende para uma localização adjacente, dentro do complexo nasoetmoidal, com ou sem invasão óssea
- ☐ pT3 – Tumor que se estende à parede medial ou assoalho da órbita, seio maxilar, palato ou lâmina cribriforme
- ☐ pT4a – Doença moderadamente avançada; tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: conteúdo anterior da órbita, pele do nariz ou da bochecha, extensão mínima para a fossa craniana anterior, lâminas pterigoides, seios frontal, seio esfenoidal
- ☐ pT4b – Doença local muito avançada; o tumor invade qualquer uma das seguintes estruturas: ápice da órbita, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não o da divisão do nervo trigêmeo (V2), nasofaringe, *clivus*

pN – Linfonodos regionais*

- ☐ pNX – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases em um único linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm
- ☐ pN2 – Metástase em um único linfonodo ipsilateral > 3 cm e ≤ 6 cm, ou em múltiplos linfonodos ipsilaterais ≤ 6 cm, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm
- ☐ pN2a – Metástase em um único linfonodo ipsilateral > 3 cm e ≤ 6 cm
- ☐ pN2b – Metástases em múltiplos linfonodos ipsilaterais > 3 cm e ≤ 6 cm
- ☐ pN2c – Metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais > 3 cm e ≤ 6 cm
- ☐ pN3 – Metástase em linfonodo > 6 cm
- ☐ Nenhum linfonodo encontrado

*** Nota:** Metástases para o nível VII são consideradas metástases para linfonodos regionais. Linfonodos da linha média são considerados ipsilaterais. A análise histológica de esvaziamento cervical seletivo deverá incluir 6 ou mais linfonodos e, para o esvaziamento cervical radical ou modificado, deverá incluir 10 ou mais linfonodos. Linfonodos negativos, mesmo que o número inferior de linfonodos não seja encontrado, são classificados como pN0.

pM – Metástases a distância

- ☐ pMX – Não podem ser avaliadas
- ☐ pM0 – Ausência de metástase a distância

-Manual de Laudos.indb 131 22/10/13 2:10 PM

☐ pM1 – Metástase a distância
☐ Especificar sítio(s), se conhecido(s) _____

VII.2 Melanoma de mucosa (Tabela 2)

pT – Tumor primário

☐ pT3 – Doença na mucosa
☐ pT4a – Doença moderadamente avançada. Tumor envolvendo tecidos moles profundos, cartilagem, osso ou pele adjacente
☐ pT4b – Doença muito avançada. Tumor envolvendo cérebro, dura-máter, base do crânio, nervos cranianos inferiores (IX, X, XI, XII), espaço mastigatório, artéria carótida, espaço pré-vertebral ou estruturas mediastinais

pN – Linfonodos regionais

☐ pNX – Não podem ser avaliados
☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
☐ pN1 – Presença de metástase para linfonodo regional

pM – Metástases a distância

☐ Não aplicável
☐ Especificar sítio(s), se conhecido(s) _____

Tabela 1 Grupamentos prognósticos para todos os carcinomas, exceto melanoma maligno mucoso.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

-Manual de Laudos.indb 132 22/10/13 2:10 PM

Tabela 2 Grupamentos prognósticos para melanoma maligno mucoso.

Estádio	T	N	M
III	T3	N0	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T3, T4a	N1	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Procedimentos macroscópicos

As peças cirúrgicas devem ser fixadas em formalina a 10%, durante uma noite e, após sua fixação, devem ser orientadas, com descrição de todas as estruturas anatômicas que constituem o espécime. As margens cirúrgicas devem ser pintadas com tinta nanquim e identificadas, inclusive as margens ósseas, que devem ser previamente descalcificadas, e posteriormente submetidas a processamento histológico. Peças complexas podem necessitar de auxílio dos cirurgiões, para melhor orientação anatômica, o que pode facilitar a representação das margens, a localização do tumor e sua relação com estruturas vizinhas. Dessa forma, a comunicação direta entre o patologista e o cirurgião é de fundamental importância para uma boa descrição macroscópica.

VIII.2 Descrição

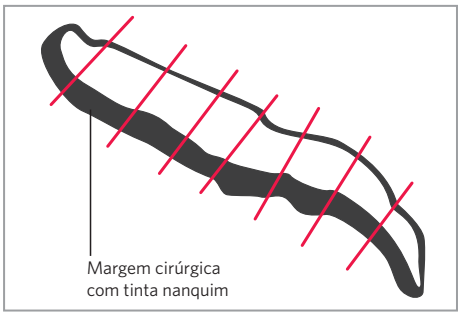
Informar a localização e as dimensões do tumor, descrever suas características macroscópicas (polipoide, exofítico, endofítico, ulcerado, séssil ou outro padrão macroscópico), estruturas comprometidas pelo tumor, sua extensão e distância em relação às margens cirúrgicas. Estas devem ser representadas, após pintura prévia. Realizar secções do tumor e sua relação com estruturas adjacentes, incluindo a área de invasão mais profunda e mucosa ou pele normal (se aplicável). Os fragmentos das margens cirúrgicas devem ser cortados longitudinalmente, para mostrar a relação do tumor com a margem (Figura 1). Fragmentos paralelos à margem cirúrgica, em forma de fita, devem ser realizados apenas para as margens distantes do tumor.

VIII.3 Aspectos anatômicos regionais e morfologia dos tumores dos seios paranasais e cavidade nasal

As neoplasias sinonasais acometem em ordem decrescente de frequência: seios maxilares, cavidade nasal, seios etmoidal, frontal e esfenoidal. Nas duas últimas lo-

-Manual de Laudos.indb 133 22/10/13 2:10 PM

Figura 1 Cortes longitudinais de margem cirúrgica próxima ao tumor. Nota-se margem cirúrgica pintada em preto.



calizações, as neoplasias são raras. Os carcinomas sinonasais com frequência são diagnosticados tardiamente e quase sempre evoluem com extensa destruição óssea. Os carcinomas da cavidade nasal ocorrem mais comumente na região do vestíbulo e parede lateral e, raramente, no septo. Podem estender-se à parede medial do antro, aos seios etmoidais, à órbita, à porção óssea anterior do crânio e ao lábio superior.

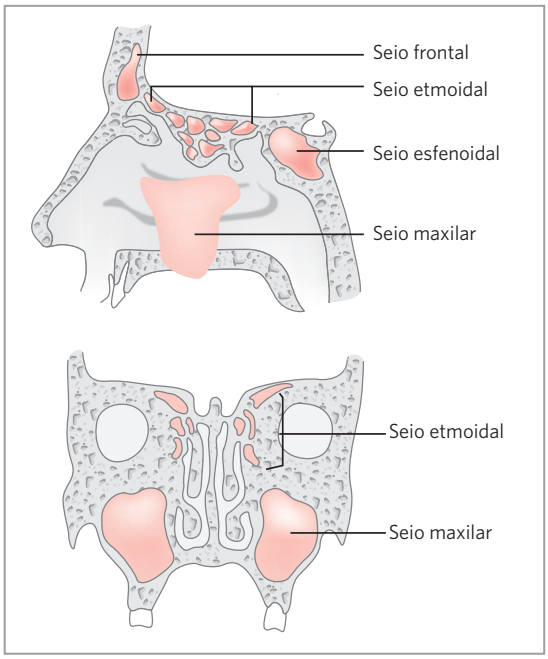
Entre as neoplasias epiteliais malignas da região sinonasal e cavidade nasal, o carcinoma epidermoide é o tipo histológico mais comum; portanto, como nos demais sítios, deve ser graduado em: bem, moderadamente e pouco diferenciado. Também é recomendado informar, no exame histológico, a medida da espessura do tumor, as estruturas envolvidas pela neoplasia e a presença ou a ausência de invasão vascular e invasão perineural. Esta última (neurotropismo) é um fator preditivo prognóstico importante do câncer na região da cabeça e do pescoço. A invasão perineural está associada a prognóstico pobre, no que se refere ao controle da doença locorregional, bem como a metástases para linfonodos regionais.

Para finalidade de estadiamento, o complexo nasoetmoidal é dividido em dois sítios: cavidade nasal e seios etmoidais. Estes, por sua vez, são divididos em duas sublocalizações: direita e esquerda, separados pelo septo nasal (lâmina perpendicular do etmoide). A cavidade nasal é dividida em quatro sublocalizações: septo (Figura 2), assoalho, parede lateral e vestíbulo.

A localização da lesão mucosa, assim como a sua extensão dentro do seio maxilar, tem importância diagnóstica. Um plano conectando o canto medial do olho ao ângulo da mandíbula, representado pela linha de Ohngren, é usado para dividir o seio maxilar em porções anteroinferior (infraestrutura) e posterossuperior (supraestrutura). As neoplasias da região anteroinferior estão associadas a melhor prognóstico. Em geral, estas se disseminam inferiormente para o processo alveolar ou sulco gengivobucal e, anteriormente, para tecidos moles da bochecha, abaixo do zigoma, ou

-Manual de Laudos.indb 134 22/10/13 2:10 PM

Figura 2 Sítios de origem dos tumores dos seios paranasais.



medialmente para a cavidade nasal e o palato duro. Neoplasias que acometem a região posterossuperior (supraestrutura) geralmente estão associadas a prognóstico pobre, refletindo a invasão de estruturas críticas, como órbita, seios etmoidal e esfenoidal, lâmina cribriforme, base do crânio, espaço pterigoide, zigoma e infratemporal.

No esvaziamento cervical, é necessário descrever as estruturas presentes no espécime (conforme relatado no Capítulo 7 – Carcinoma da laringe), separar os níveis linfonodais e descrever para cada nível os seguintes dados: número total de linfonodos, tamanho do maior linfonodo, quantos têm aspecto neoplásico e se há propagação tumoral além da cápsula linfonodal. Incluir um fragmento de cada linfonodo dissecado com pequena quantidade de tecido adiposo adjacente. Em relação às metástases para linfonodos regionais, estas são incomuns em neoplasias dos seios paranasais e cavidade nasal. Metástases a distância ocorrem comumente nos pulmões; no entanto, o envolvimento ósseo pode ocorrer.

VIII.4 Imuno-histoquímica

Os seguintes painéis imuno-histoquímicos podem ser aplicados às principais neoplasias que acometem os seios paranasais e a cavidade nasal:

-Manual de Laudos.indb 135 22/10/13 2:11 PM

- Marcadores epiteliais (citoqueratinas) podem ser utilizados para auxílio diagnóstico na investigação de casos suspeitos de carcinoma epidermoide; porém, o diagnóstico usualmente é morfológico.
- O carcinoma indiferenciado sinonasal é positivo para pancitoceratina, CK7, CK8, CK19. Apresenta positividade variável para p63, menos de 50% dos casos são positivos para EMA, NSE e p53, e apenas raramente para sinaptofisina, cromogranina, proteína S100 e Leu-7.
- Adenocarcinomas sinunosais tipo intestinal são positivos para pancitoceratinas, CK20 (70 a 90% dos casos), CK7 (40 a 90% dos casos), EMA, Ber-EP4, BRST-1, CDX-2, vilina, claudinas, cromogranina e sinaptofisina. Como a morfologia e a imuno-histoquímica são semelhantes àquelas do adenocarcinoma originado no trato gastrointestinal, deve-se sempre descartar metástase.
- Adenocarcinomas sinonasais não intestinais (baixo e alto graus) são positivos para CK7, porém são negativos para CD20, CDX2, vilina e claudinas.
- Os achados imuno-histoquímicos no carcinoma de células acinares são inespecíficos (positividade para citoceratina e positividade variável para vimentina e proteína S100).
- No carcinoma adenoide cístico, as células mioepiteliais são positivas para actina de músculo liso, p63, vimentina, calponina e citoceratina (em intensidade fraca), enquanto as epiteliais são positivas para citoceratinas (pancitoceratina, CK7, CK14, CK18, CK19), proteína S100, EMA e CEA. Além desses marcadores, o c-Kit (CD117) pode ser intensamente positivo no carcinoma adenoide cístico.
- O adenocarcinoma polimórfico de baixo grau apresenta perfil imuno-histoquímico variado (positividade para citoceratina, vimentina, proteína S100, CEA, EMA, GFAP e actina músculo liso), sugerindo uma composição celular complexa contendo células com feições epiteliais e mioepiteliais.
- No carcinoma epitelial-mioepitelial, as células epiteliais são positivas para citoceratina, EMA e CAM 5.2, e as mioepiteliais para actina músculo liso, p63, calponina, CD10, vimentina e fracamente para citoceratina e EMA. O carcinoma mioepitelial é positivo para pancitoceratina e para pelo menos um marcador associado com diferenciação mioepitelial, entre eles, actina músculo liso, calponina, p63 e vimentina.
- O adenocarcinoma de células claras é positivo para citoceratinas e tem expressão variável para proteína S100. A expressão de marcadores mioepiteliais, como calponina e actina músculo liso, deve ser negativa ou muito limitada.
- No carcinoma do ducto salivar, as células neoplásicas são positivas para citoceratinas, EMA e CEA. Muitos casos são positivos para: BRST-2, c-erb-B2 e receptor de andrógeno (CD2-43). Proteína S100 é negativa.

-Manual de Laudos.indb 136 22/10/13 2:11 PM

- Marcadores neuroendócrinos, como cromogranina, sinaptofisina, CD57 (Leu-7), NSE (enolase neurônio-específica) e CD56, bem como marcadores epiteliais, podem ser utilizados nos carcinomas neuroendócrinos sinonasais.
- Melanomas expressam proteína S100, vimentina e, variavelmente, HMB45 e Melan-A.

VIII.5 Patologia molecular

Dentre os fatores etiológicos do carcinoma epidermoide da região sinonasal e da cavidade nasal, a participação do papilomavírus humano (HPV) na carcinogênese ainda está para ser estabelecida. O HPV pode ser encontrado em alguns casos de carcinoma epidermoide, principalmente naqueles associados ao papiloma schneideriano invertido.

Com relação ao carcinoma indiferenciado sinonasal, é comum não ser detectada a presença do vírus Epstein-Barr no tumor, diferentemente da nasofaringe, na qual sua participação já é estabelecida como agente etiológico.

Bibliografia

Alos L, Cardesa A. Nasal cavity and paranasal sinuses. In: Slootweng PJ, Cardesa A (eds.). Pathology of the head and neck. Germany: Springer, 2006.

Barnes L, Tse LLY, Hunt JL, Brandwein-Gensler M, Curtin HC, Boffetta P. Tumours of the cavity and paranasal sinuses: introduction. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidranky D (eds.). World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetics of head and neck tumors. Lyon: IARC Press, 2005.

Bowen JM, Bridge JA. Small round blue cell tumors of the sinonasal area. Head Neck Pathol 2010; 4:84-93.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Nasal cavity and paranasal sinuses. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. (eds.). AJCC cancer staging handbook. From the AJCC staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010. p. 69-78.

Gnepp DR. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2009.

Thompson LDR, Wening BM. Nasal cavity and paransal sinuses. In: Diagnostic pathology. Head and neck. Canada: Amirsys, 2011.

Wening BM. Neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: Atlas of head and neck pathology. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.

-Manual de Laudos.indb 137 22/10/13 2:11 PM

7

CARCINOMA DA LARINGE

Albina Messias A. Milani Altemani
Clóvis Antônio Lopes Pinto
Icléia Siqueira Barreto

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C10.1 Superfície anterior (lingual) da epiglote
C32.0 Glote
C32.1 Supraglote (superfície laríngea)
C32.2 Subglote
C32.3 Cartilagem laríngea
C32.8 Lesões superpostas da laringe
C32.9 Laringe, sem outra especificação (SOE)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

Sintomas e duração _____

Diagnóstico clínico com os achados laringoscópicos _____

_____

Radioterapia

☐ Sim ☐ Não

Quimioterapia

☐ Sim ☐ Não

Outros diagnósticos relevantes _____

_____

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia incisional

-Manual de Laudos.indb 138 22/10/13 2:11 PM

☐ Biópsia excisional
☐ Ressecção endolaríngea
☐ Ressecção transoral com *laser* (glote)
☐ Laringectomia vertical
☐ Laringectomia supraglótica
☐ Laringectomia supracricóidea
☐ Laringectomia total
☐ Esvaziamento cervical (especificar) _____
☐ Outro(s) (especificar) _____
☐ Não especificado

III.1 Integridade do espécime

☐ Intacto ☐ Fragmentado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Lateralidade do tumor

☐ Direita ☐ Bilateral
☐ Esquerda ☐ Linha média
☐ Não especificada

IV.2 Sítio do tumor (Figura 1)

IV.2.1 Supraglote

☐ Epiglote
☐ Face lingual ☐ Face laríngea
☐ Pregas ariepiglóticas
☐ Aritenoide
☐ Cordas vocais falsas
☐ Ventrículos

IV.2.2 Glote

☐ Cordas vocais verdadeiras
☐ Comissura anterior
☐ Comissura posterior

IV.2.3 Subglote

☐ Sim ☐ Não

IV.2.4 Transglótico

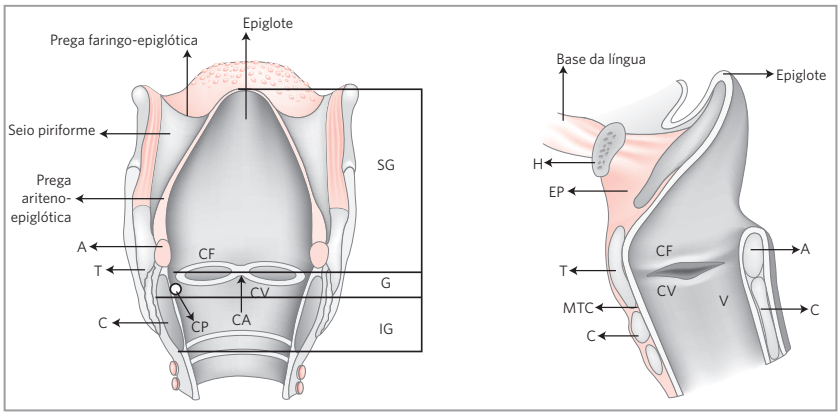
☐ Sim ☐ Não

IV.2.5 ☐ Não especificado

-Manual de Laudos.indb 139 22/10/13 2:11 PM

IV.2.6* ☐ *Outro (especificar) _____

Figura 1 Anatomia da laringe.



SG: supraglote; G: glote; IG: infraglote.

Comissuras: CA: comissura anterior; CP: comissura posterior.

MTC: membrana cricotireóidea.

Cordas vocais: CF: corda falsa; CV: corda verdadeira.

Cartilagens: T: tireoide; A: aritenoide: C: cricoide: H: osso hioide.

EP: espaço pré-epiglótico.

V: ventrículo.

IV.3 Tamanho do espécime _____ × _____ × _____ **cm**

IV.4 Tamanho do tumor _____ × _____ × _____ **cm**

☐ Não pode ser determinado

IV.5 Descrição do tumor

☐ Polipoide
☐ Exofítico
☐ Endofítico
☐ Ulcerado
☐ Séssil
☐ Outro (especificar) _____

IV.6 Detalhamento do exame macroscópico em laringectomias

IV.6.1 Hemilaringectomia vertical (Figura 2* e *Tabela 1)

O tumor compromete

☐ Corda vocal

☐ Totalmente
☐ Parcialmente _____%

-Manual de Laudos.indb 140 22/10/13 2:11 PM

☐ Comissuras

☐ Anterior ☐ Posterior

☐ Ventrículo

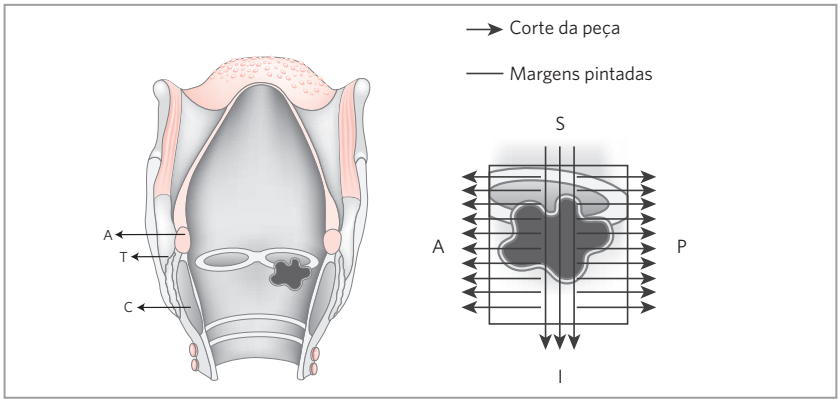
Grau de extensão subglótica _____ cm (a partir da borda superior da corda verdadeira)

Tamanho das margens cirúrgicas

Superior _____ cm Anterior _____ cm

Inferior _____ cm Posterior _____ cm

Figura 2 Hemilaringectomia.



Margens: A: anterior; S: superior; P: posterior; I: inferior.

Cartilagens: A: aritenoide; T: tireoide; C: cricoide.

Tabela 1 Cortes histológicos na hemilaringectomia e laringectomia frontolateral.

A. Margens
Anterior (região da comissura anterior)
Posterior (região da comissura posterior)
Inferior e superior (o mesmo fragmento pode conter as duas margens)
B. Cartilagem tireóidea
Área correspondente à invasão tumoral máxima
Resumo – hemilaringectomia e laringectomia frontolateral
1. Orientar o espécime, medir e descrever (constituição do espécime, características e extensão do tumor, tamanho das margens cirúrgicas)
2. Pintar as margens cirúrgicas

(continua)

-Manual de Laudos.indb 141 22/10/13 2:11 PM

Tabela 1 Cortes histológicos na hemilaringectomia e laringectomia frontolateral. *(continuação)*

3. Retirar a cartilagem da tireoide
4. Realizar cortes histológicos

IV.6.2 Laringectomia supraglótica (Figura 3 e Tabela 2)

O tumor compromete

- ☐ Região supra-hióidea
- ☐ Infra-hióidea
- ☐ Cordas falsas
  - ☐ Direito ☐ Esquerdo ☐ Não compromete
- ☐ Pregas ariepiglóticas
  - ☐ Direito ☐ Esquerdo ☐ Não compromete
- ☐ Seio piriforme
  - ☐ Sim ☐ Não
- ☐ Espaço pré-epiglótico
  - ☐ Sim ☐ Não

Tumor cruza a linha média

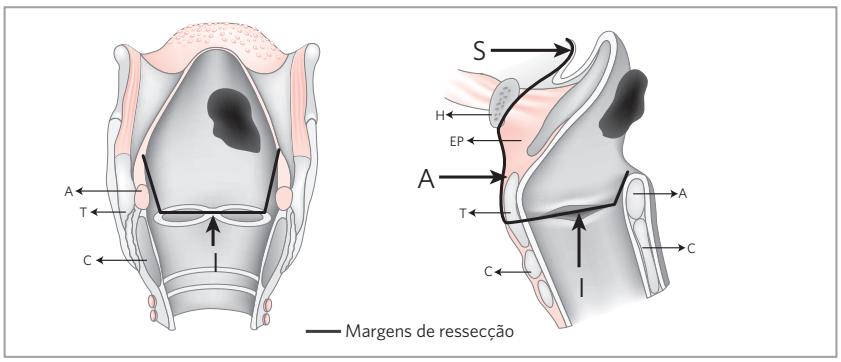
- ☐ Sim ☐ Não

Tamanho das margens cirúrgicas

Inferior _____ cm Superior _____ cm

Anterior _____ cm (tecidos moles em torno do espaço pré-epiglótico)

Figura 3 Laringectomia supraglótica.



Margens: I: inferior, nos ventrículos; A: anterior, nos tecidos moles; S: superior, na base da língua/valécula.

Cartilagens: T: tireoide; A: aritenoide; C: cricoide; H: osso hioide.

EP: espaço pré-epiglótico.

-Manual de Laudos.indb 142 22/10/13 2:11 PM

Tabela 2 Cortes histológicos na laringectomia supraglótica.

A. Margens
Inferior (na mucosa dos ventrículos) à direita e à esquerda
Superior (na mucosa da valécula/base da língua)
Anterior (nos tecidos moles adjacentes ao espaço pré-epiglótico)
B. Massa tumoral
Na área de invasão mais profunda
Relação entre tumor e mucosa normal
C. Espaço pré-epiglótico
Resumo – laringectomia supraglótica
Orientar espécime, medir e descrever (constituição do espécime, características e extensão do tumor, tamanho das margens cirúrgicas)
Pintar margens cirúrgicas
Realizar um corte longitudinal (vertical) passando no centro do tumor para descrever as estruturas comprometidas (espaço pré-epiglótico, tecidos moles extralaríngeos, cartilagem, etc.)
Realizar cortes histológicos
Os fragmentos das margens mucosas devem ser perpendiculares, no caso das margens próximas do tumor; e em forma de fita, no caso das distantes

IV.6.3 Laringectomia total (Figura 4 e Tabela 3)

O tumor compromete

Região supraglótica

- ☐ Supra-hióidea
- ☐ Infra-hióidea

Pregas ariepiglóticas

- ☐ Direita _____% de sua extensão
- ☐ Esquerda _____% de sua extensão

Cordas falsas

- ☐ Direita _____% de sua extensão
- ☐ Esquerda _____% de sua extensão

Ventrículos

- ☐ Direito _____% de sua extensão
- ☐ Esquerdo _____% de sua extensão

-Manual de Laudos.indb 143 22/10/13 2:11 PM

Região glótica

Cordas verdadeiras

☐ Direita _____% de sua extensão

☐ Esquerda _____% de sua extensão

Comissuras

☐ Anterior

☐ Posterior

Região infraglótica _____ cm de extensão a partir da borda superior da corda verdadeira

Outras estruturas

☐ Traqueostomia

☐ Sim ☐ Não

☐ Espaço pré-epiglótico

☐ Sim ☐ Não

☐ Espaços paraglóticos

☐ Sim ☐ Não

☐ Cartilagem tireóidea

☐ Sim ☐ Não

☐ Cartilagem cricoide

☐ Sim ☐ Não

☐ Cartilagens aritenoides

☐ Sim ☐ Não

☐ Membrana cricotireóidea

☐ Sim ☐ Não

☐ Partes moles extralaríngeas

☐ Sim ☐ Não

☐ Glândula tireoide

☐ Sim ☐ Não

☐ Seio piriforme

☐ Sim ☐ Não

Tamanho das margens cirúrgicas

Lateral na hipofaringe

_____ cm à direita _____ cm à esquerda

Inferior na hipofaringe _____ cm

Superior na orofaringe

_____ cm à direita _____ cm à esquerda

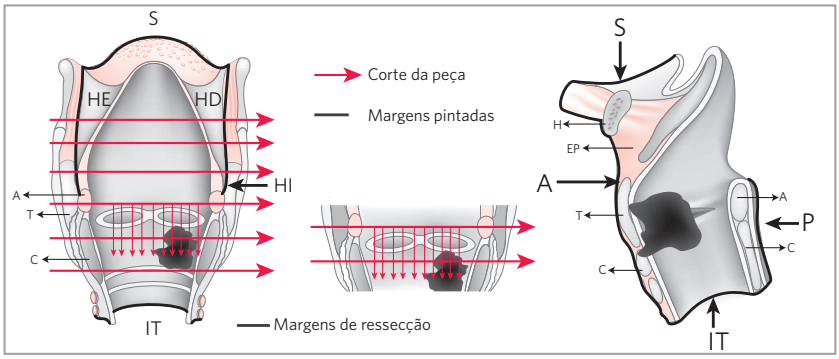
Distância

Tumor/anel traqueal inferior _____ cm

Tumor/orifício de traqueostomia _____ cm

-Manual de Laudos.indb 144 22/10/13 2:11 PM

Figura 4 Laringectomia total.



Margens mucosas: laterais na hipofaringe esquerda (HE) e hipofaringe direira (HD); superior na orofaringe (S); inferior na hipofaringe (HI); e na traqueia (IT).
Margens em tecidos moles: anterior (A) e posterior (P).
Cartilagens: A: aritenoide; T: tireoide; C: cricoide; H: osso hioide.
EP: espaço pré-epiglótico.

Tabela 3 Cortes histológicos na laringectomia total.

A. Margens
1. Mucosas (os fragmentos devem ser perpendiculares, no caso das margens próximas do tumor; e em forma de fita, no caso das distantes)
Lateral na hipofaringe esquerda ou na prega ariepiglótica esquerda
Lateral na hipofaringe direita ou na prega ariepiglótica direita
Superior na orofaringe ou na epiglote
Inferior na hipofaringe à esquerda ou na mucosa aritenoide esquerda
Inferior na hipofaringe à direita ou na mucosa aritenoide direita
2. Traqueal inferior (em forma de fita)
3. Tecidos moles extralaríngeos (fragmento perpendicular)
Identificar sua localização (anterior esquerda e/ou direita, lateral esquerda e/ou direita, posterior)
B. Cordas vocais falsa e verdadeira não envolvidas pelo tumor
(Fragmento perpendicular representando as cordas à direita e/ou à esquerda)
C. Massa tumoral
Mostrar relação do tumor com as estruturas envolvidas (espaços pré-epiglótico e paraglótico, cordas vocais, tecidos moles e cartilagens)
Área de invasão mais profunda

(continua)

-Manual de Laudos.indb 145 22/10/13 2:11 PM

Tabela 3 Cortes histológicos na laringectomia total. *(continuação)*

Resumo – laringectomia total
1. Orientar o espécime, medir e descrever (constituição do espécime, características, tamanho e regiões da laringe comprometidas pelo tumor, tamanho das margens cirúrgicas)
2. Pintar as margens cirúrgicas
3. Retirar as margens cirúrgicas mucosas e traqueal inferior
4. Realizar as secções seriadas para descrever as estruturas comprometidas (espaços pré-epiglótico e paraglótico, tecidos moles extralaríngeos, cartilagens, etc.)
5. Realizar o restante dos cortes histológicos

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma epidermoide
- ☐ Variante morfológica
  - ☐ Carcinoma verrucoso
  - ☐ Carcinoma escamoso basaloide
  - ☐ Carcinoma acantolítico
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso
  - ☐ Carcinoma linfoepitelial
  - ☐ Carcinoma fusocelular (sarcomatoide)
  - ☐ Carcinoma escamoso papilífero
  - ☐ Carcinoma de células gigantes
- ☐ Carcinoma neuroendócrino
  - ☐ Bem diferenciado (carcinoide)
  - ☐ Moderadamente diferenciado (carcinoide atípico)
  - ☐ Pouco diferenciado (carcinoma de pequenas células)
- ☐ Melanoma maligno de mucosa
- ☐ Carcinoma de glândulas salivares menores
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico
  - ☐ Carcinoma mucoepidermoide
    - ☐ Baixo grau ☐ Intermediário ☐ Alto
- ☐ Outro carcinoma (especificar) _____
- ☐ Carcinoma, o tipo não pode ser determinado

-Manual de Laudos.indb 146 22/10/13 2:11 PM

V.2 Grau histológico

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não pode ser determinado
- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ Outro (especificar) _____

V.3 Margens cirúrgicas

- ☐ Não podem ser avaliadas
- ☐ Comprometidas por carcinoma invasivo
  Especificar orientação _____
- ☐ Comprometidas por carcinoma *in situ* ou displasia de alto grau (moderada ou intensa)
  Especificar orientação _____
- ☐ Livres de carcinoma invasivo e de epitélio atípico (carcinoma *in situ* ou displasia de alto grau)
  Especificar orientação _____
  Distância da menor margem (em relação ao carcinoma invasivo ou *in situ*/displasia de alto grau) _____ mm

V.4 Invasão vascular linfática

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.5 Invasão perineural

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.6 Linfonodos

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes
  Total de linfonodos examinados _____
- ☐ Ausência de metástases
- ☐ Presença de metástases
  Número de linfonodos positivos _____
  Localização dos linfonodos positivos (ver a seguir) _____
  Invasão extracapsular
  - ☐ Sim
  - ☐ Não

-Manual de Laudos.indb 147 22/10/13 2:11 PM

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de laringectomia total.

1. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado da laringe, comprometendo:
   a. Região supraglótica infra-hióidea à direita (corda vocal falsa e ventrículo).
   b. Região glótica direita (corda vocal verdadeira e comissura anterior).
   c. Região infraglótica bilateralmente.
   d. Cartilagens tireoide e cricoide à direita.
   e. Espaço paraglótico à direita.
   f. Partes moles extralaríngea.
2. Margem cirúrgica lateral na hipofaringe comprometida por carcinoma *in situ*. Demais margens livres, a menor medindo cerca de 10 mm.
3. Presença de invasão carcinomatosa perineural e ausência de êmbolos neoplásicos.
4. Esvaziamento cervical radical à direita.

Carcinoma epidermoide metastático em 5 linfonodos cervicais (níveis II e III), com extensão extracapsular, o maior medindo 3,5 cm no total de 58 examinados.

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento (Tabela 4)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pTO – Sem evidências de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ*

Carcinoma supraglótico

- ☐ pT1 – Tumor limitado a um sítio da supraglote com mobilidade normal da corda vocal
- ☐ pT2 – O tumor invade a mucosa de mais de um sítio adjacente da supraglote ou glote ou região fora da supraglote (mucosa da base da língua, valécula, parede medial do seio piriforme) sem fixação da laringe
- ☐ pT3 – Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invade qualquer uma das seguintes regiões: área pós-cricoide, tecidos pré-epiglótico, espaço paraglótico e/ou erosão mínima da cartilagem tireoide (por exemplo, córtex interno)
- ☐ pT4a – Doença local moderadamente avançada. O tumor invade a cartilagem tireoide e/ou invade tecidos além da laringe, isto é, traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo musculatura profunda/extrínseca da língua, musculatura extralaríngea, tireoide, esôfago

-Manual de Laudos.indb 148 22/10/13 2:11 PM

☐ pT4b – Doença local muito avançada. O tumor invade o espaço paravertebral, estruturas mediastinais ou envolve a artéria carótida

Carcinoma glótico

☐ pT1 – Tumor limitado à(s) corda(s) vocal(is) (pode comprometer a comissura anterior ou posterior), com mobilidade normal das cordas vocais
☐ pT1a – Tumor limitado a uma corda vocal
☐ pT2b – O tumor compromete ambas as cordas vocais
☐ pT2 – O tumor compromete a supraglote e/ou infraglote e/ou impede mobilidade da corda vocal
☐ pT3 – Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invade espaço paraglótico e/ou com erosão mínima da cartilagem tireóidea (p. ex., cortical interna)
☐ pT4a – Doença local moderadamente avançada. O tumor invade a cartilagem tireóidea ou invade tecidos além da laringe, isto é, traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo musculatura profunda/extrínseca da língua, musculatura extralaríngea, tireoide, esôfago
☐ pT4b – Doença local muito avançada. O tumor invade o espaço paravertebral, as estruturas mediastinais ou envolve a artéria carótida

Carcinoma subglótico

☐ pT1 – Tumor limitado à subglote (infraglote)
☐ pT2 – O tumor compromete a(s) corda(s) vocal(is) com mobilidade normal ou impedida
☐ pT3 – Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal
☐ pT4a – Doença local moderadamente avançada. O tumor invade a cartilagem tireoide ou cricoide e/ou invade tecidos além da laringe, isto é, traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo musculatura profunda/extrínseca da língua, musculatura extralaríngea, tireoide, esôfago
☐ pT4b – Doença local muito avançada. O tumor invade o espaço paravertebral, as estruturas mediastinais ou envolve a artéria carótida

pN – Linfonodos

☐ pNX – Não podem ser avaliados
☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodo regional
☐ pN1 – Metástase em um único linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm
☐ p N2 – Metástase em um único linfonodo ipsilateral > 3 cm e ≤ 6 cm, ou em múltiplos linfonodos ipsilaterais > 6 cm, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais > 6 cm

-Manual de Laudos.indb 149 22/10/13 2:11 PM

☐ pN2a – Metástase em um único linfonodo ipsilateral > 3 cm e ≤ 6 cm
☐ pN2b – Metástases em múltiplos linfonodos ipsilaterais < 3 cm e ≤ 6 cm
☐ pN2c – Metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais < 3 cm e ≤ 6 cm
☐ pN3 – Metástase em linfonodos > 6 cm

pM – Metástases a distância

☐ pMX – Não avaliáveis
☐ pM0 – Ausência de metástases
☐ pM1 – Metástases a distância

Tabela 4 Grupamentos prognósticos do carcinoma de laringe.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Procedimentos macroscópicos

VIII.1.1 Peça de laringectomia vertical – hemilaringectomia e laringectomia frontolateral

VII.1.1.1 Hemilaringectomia

Na hemilaringectomia, a secção é feita na linha média da cartilagem tireoide, com a retirada em conjunto das cordas falsa e verdadeira, no ventrículo correspondente; pode ou não incluir a cartilagem aritenoide. Na laringectomia frontolateral, a secção cirúrgica é feita cerca de 5 mm além da linha média, para incluir na peça o terço anterior da hemilaringe contralateral. A avaliação macroscópica desses dois tipos de laringectomia é igual. Ambas as cirurgias são realizadas para carcinoma da corda vocal verdadeira.

-Manual de Laudos.indb 150 22/10/13 2:11 PM

VIII.1.1.2 Descrição

Seguir o roteiro do exame macroscópico e descrever as estruturas comprometidas pelo tumor (corda vocal verdadeira, comissuras anterior e posterior, ventrículo), a extensão do comprometimento tumoral na corda vocal e em direção à região infraglótica a partir da borda superior da corda verdadeira, o tamanho do tumor, seu tipo de crescimento (exofítico ou endofítico) e o tamanho das margens cirúrgicas.

VIII.1.1.3 Procedimento macroscópico

Fixar durante uma noite em formalina a 10%.

Orientar e pintar as margens cirúrgicas com tinta-da-china e seccionar a peça pela técnica de blocos seriados longitudinais, como indicado na Figura 1. Para facilitar a secção seriada, a cartilagem tireóidea pode ser retirada, após a pintura prévia das margens cirúrgicas.

Incluir e examinar microscopicamente todos os blocos. A cartilagem tireoide deve ser examinada no local correspondente à invasão tumoral máxima.

VIII.1.2 Peça de laringectomia supraglótica

VIII.1.2.1 Secção cirúrgica

A secção cirúrgica é feita horizontalmente no nível dos ventrículos, com a retirada da metade superior da laringe. O osso hioide pode ou não ser retirado em conjunto. Essa cirurgia é realizada para carcinoma supraglótico, o qual, caracteristicamente, quase nunca invade as cartilagens laríngeas.

VIII.1.2.2 Descrição

Seguir o roteiro do exame macroscópico e descrever a localização do tumor com relação ao osso hióide (tumor supra-hióideo, infra-hióideo ou ambos), as estruturas comprometidas (cordas falsas, pregas ariepiglóticas, seio piriforme, espaço pré-epiglótico), tamanho do tumor, tipo de crescimento (exofítico ou endofítico) e tamanho das margens cirúrgicas.

VIII.1.2.3 Procedimento macroscópico

Fixar durante uma noite em formalina a 10%.

As margens cirúrgicas críticas são: inferior no nível dos ventrículos, superior na valécula/base da língua e anterior nos tecidos moles adjacentes ao espaço pré-epiglótico, como na Figura 2. Todas essas margens devem ser pintadas com tinta-da-china. Incluir fragmentos do tumor, de todas as margens cirúrgicas e do espaço pré-epiglótico.

Os esfregaços do tumor devem conter a interface tumor-hospedeiro, na área de invasão mais profunda e a relação entre tumor e mucosa normal.

Os fragmentos das margens cirúrgicas devem ser cortados perpendicularmente para mostrar a relação do tumor com a margem. Fragmentos paralelos à margem cirúrgica, em forma de fita, devem ser reservados apenas para as margens distantes do tumor.

-Manual de Laudos.indb 151 22/10/13 2:11 PM

VIII.1.3 Peça de laringectomia total

VIII.1.3.1 Secção cirúrgica

A laringe é totalmente removida, junto com o osso hioide e os anéis traqueais.

Esta cirurgia é realizada para tumores extensos, que invadem profundamente a musculatura laríngea e as cartilagens.

VIII.1.3.2 Descrição

Seguir o roteiro do exame macroscópico e descrever as regiões laríngeas comprometidas pelo tumor (supraglótica, supra-hióidea ou infra-hióidea ou ambas, glótica e infraglótica); para cada região, especificar o lado acometido (direito, esquerdo ou ambos) e as estruturas envolvidas. O comprometimento neoplásico das cartilagens laríngeas, dos espaços pré-epiglótico e paraglóticos, da membrana cricotireóidea, das partes moles extralaríngeas e da glândula tireoide deve ser relatado. O comprometimento dessas estruturas é mais bem avaliado após a secção seriada do órgão, como descrito no item seguinte. Descrever o tipo de crescimento neoplásico (exofítico ou endofítico), o tamanho do tumor, a distância com relação ao anel traqueal inferior e ao orifício da traqueostomia e o tamanho das margens cirúrgicas. Se as glândulas tireoide e paratireoide acompanharem a laringectomia, descrever tamanho, peso e aspecto das superfícies externa e de corte.

VIII.1.3.3 Processamento macroscópico

Fixar durante uma noite em formalina a 10%.

Pintar com tinta-da-china as margens mucosas cirúrgicas (laterais, inferior na hipofaringe, superior na orofaringe), inferior na traqueia e os tecidos moles extralaríngeos. Abrir a laringe longitudinalmente em sua linha média posterior com tesoura, para que a superfície mucosa possa ser observada. Retirar fragmentos das margens mucosas, com uma fita representando toda a circunferência da margem inferior na traqueia e fragmentos perpendiculares das margens em tecidos moles extralaríngeos. Pesquisar linfonodos nos tecidos moles extralaríngeos. Seccionar toda a peça em cortes seriados, como indicado na Figura 3. Na laringe em que as cartilagens estão calcificadas, é possível seccionar o espécime com o auxílio de uma pequena serra manual de metal ou após submetê-lo à descalcificação. Separar a fatia que contém as cordas vocais falsas e verdadeiras, seccioná-las em cortes seriados longitudinais, de modo que em cada secção fiquem representadas as duas cordas vocais (falsa e verdadeira). Incluir fragmento representando as cordas falsas e verdadeiras livres de tumor.

Incluir fragmentos da massa tumoral que mostrem sua relação com as estruturas anatômicas envolvidas e na área de invasão mais profunda.

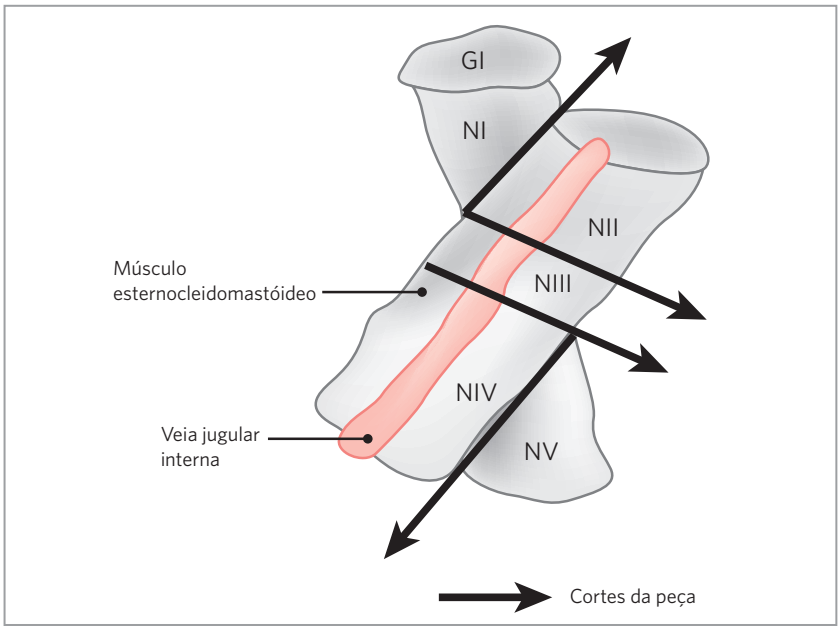
-Manual de Laudos.indb 152 22/10/13 2:11 PM

VIII.1.4 Esvaziamento cervical radical

VIII.1.4.1 Constituição

É constituído por: glândula submandibular, músculo enternocleidomastóideo, nervo acessório espinal, veia jugular interna e cinco níveis ganglionares: nível I, triângulo de tecidos junto a glândulas submandibulares; nível II, linfonodos juntos ao terço superior do músculo esternocleidomastóideo – jugulares craniais; nível III, terço médio – jugulares mediais; nível IV, terço inferior – jugulares caudais; e nível V, triângulo de tecido adiposo posterior ao músculo esternocleidomastóideo (Figura 5 e Tabela 5).

Figura 5 Esvaziamento cervical radical.



GI: glândula submandibular; NI: nível 1; NII: nível 2; NIII: nível 3; NIV: nível 4; NV: nível 5.

Tabela 5 Cortes histológicos no esvaziamento cervical radical.

A. Níveis linfonodais
Nível I – um fragmento de cada linfonodo dissecado
Nível II – idem
Nível III – idem
Nível IV – idem
Nível V – idem

(continua)

-Manual de Laudos.indb 153 22/10/13 2:11 PM

Tabela 5 Cortes histológicos no esvaziamento cervical radical. *(continuação)*

B. Glândula submandibular
Um fragmento
C. Músculo esternocleidomastóideo
Um fragmento
Margem cirúrgica, quando o músculo estiver infiltrado pela neoplasia
D. Veia jugular
Um fragmento
Margem cirúrgica, quando a veia estiver infiltrada pela neoplasia
Resumo – esvaziamento cervical radical
Orientar o espécime, medir e descrever (constituição do espécime)
Abrir a veia jugular interna, examinar e representar
Separar a glândula submandibular, descrever e representar
Separar os níveis linfonodais, dissecar os linfonodos, descrever e representar
Representar o músculo esternocleidomastóideo

Os outros tipos de esvaziamentos cervicais são variantes do radical, e os níveis ganglionares devem ser previamente marcados pelo cirurgião. Dentre as variantes, as mais comuns são: (a) esvaziamento cervical radical modificado (funcional) – não inclui o músculo esternocleidomastóideo, o nervo acessório espinal ou a veia jugular interna; e (b) esvaziamento cervical regional (parcial ou seletivo) – inclui somente os linfonodos da primeira região metastática. O esvaziamento cervical radical (*standard* ou modificado) geralmente contém 10 ou mais linfonodos, enquanto no esvaziamento seletivo são encontrados 6 ou mais linfonodos. Para a classificação pTNM, é proposto que, se os linfonodos histologicamente examinados forem negativos e o número de linfonodos for menor do que o geralmente encontrado para aquele tipo de dissecção, a classificação deve ser pNO. Em relação ao critério "tamanho para a classificação pN", deve-se considerar o tamanho da metástase e não do linfonodo inteiro.

VIII.1.4.2 Descrição

Relatar quais são as estruturas presentes no esvaziamento. Para cada nível ganglionar, descrever o número total de linfonodos, o tamanho do maior, quantos têm aspecto neoplásico e se há propagação tumoral além da cápsula do linfonodo. Massas maiores do que 3 cm de diâmetro geralmente representam linfonodos confluentes ou tumor em tecidos moles do pescoço. Relatar se a veia jugular está ou não comprometida pela neoplasia, o tamanho da glândula submandibular e o aspecto das suas superfícies externa e de corte.

-Manual de Laudos.indb 154 22/10/13 2:11 PM

VIII.1.4.3 Processamento macroscópico

Fixar durante uma noite em formalina a 10%.

Abrir a veia jugular interna e examinar a glândula submandibular com cortes seriados. Separar os cinco níveis ganglionares e, em cada um deles, dissecar os linfonodos.

Incluir um fragmento de cada linfonodo dissecado com pequena quantidade de tecido adiposo adjacente, um da glândula submandibular, um do músculo esternocleidomastóideo e um da veia jugular. Caso essas estruturas (músculo e/ou veia) estejam infiltradas por neoplasia, deve-se representar as margens cirúrgicas. Rotular especificamente cada nível ganglionar.

VIII.2 Invasão perineural

A invasão perineural tem impacto no prognóstico e pode influenciar no tratamento (quimioterapia e radioterapia adjuvante) do carcinoma de laringe e, portanto, mesmo a invasão de nervos pequenos deve ser descrita no laudo histopatológico.

VIII.3 Procedimentos especiais

Até o momento, nenhuma outra técnica especial, além daquelas usadas na rotina histopatológica, tem sido requisitada para complementar o laudo de carcinoma de laringe. Em relação à pesquisa do papilomavírus humano (HPV), não há recomendação para que seja realizada rotineiramente em carcinomas laríngeos. Na cabeça e no pescoço, há evidências de que o HPV, particularmente o de alto risco tipo 16, participa da patogênese de um grupo especial de tumores – os carcinomas epidermoides da tonsila palatina e base de língua. A maioria desses carcinomas epidermoides é não queratinizante.

VIII.4 Marcadores moleculares que podem individualizar, caso a caso, o prognóstico e a predição à resposta terapêutica em carcinoma epidermoide de laringe

VIII.4.1 Progressão da carcinogênese

1. TP53 (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/sequenciamento).
2. P16 (metodologias: imuno-histoquímica/Fish).
3. Ciclina D1 (metodologias: imuno-histoquímica/Fish).

   Estes genes habitualmente estão envolvidos na transformação e na progressão de um epitélio normal em hiperplásico/displásico/carcinoma.

VIII.4.2 Controle de ciclo celular correlacionando-se com maior agressividade tumoral

4. TP53 (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/sequenciamento): controle do ciclo celular e apoptose.
5. pRb (metodologias: imuno-histoquímica): controle do ciclo celular.
6. PTEN (metodologias: imuno-histoquímica/Fish): apoptose.

-Manual de Laudos.indb 155 22/10/13 2:11 PM

VIII.4.3 Proliferação celular

7. Ki-67 (metodologia: imuno-histoquímica).

   Neoplasias com alto índice de proliferação celular apresentam maior potencial para disseminação locorregional.

VIII.4.4 Crescimento tumoral

8. EGFR (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/sequenciamento). A amplificação e a mutação deste receptor correlacionam-se com maiores taxas de recorrência e pior sobrevida.
9. VEGF (metodologia: imuno-histoquímica). A amplificação favorece a angiogênese tumoral e o potencial para metástase.
10. Cox-2 (metodologia: imuno-histoquímica). Está correlacionado com metabolismo de prostaglandinas, que favorece a inflamação e a imunossupressão.
11. MET (metodologias: imuno-histoquímica/Fish). A amplificação e a mutação deste receptor correlacionam-se também com motilidade e angiogênese tumoral.

VIII.4.5 Moléculas de adesão e capacidade de invasão que influenciam o potencial de migração tumoral

12. E-caderina (metodologia: imuno-histoquímica).
13. B-catenina (metodologia: imuno-histoquímica).

    Moléculas responsáveis por adesão celular cuja perda de expressão favorece maior potencial de invasão estromal.

14. Claudina-7 (metodologia: imuno-histoquímica).
15. Metaloproteinases de matriz (MMP-2 e MMP-9) (metodologia: imuno-histoquímica).

    Moléculas responsáveis por degradar a matriz extracelular correlacionando-se com potencial de infiltração local.

VIII.4.6 Potencial de metástases regional e a distância

16. E-caderina (metodologia: imuno-histoquímica).
17. Metaloproteinases (metodologia: imuno-histoquímica).
18. EGFR (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/sequenciamento).
19. VEGF (metodologia: imuno-histoquímica).

VIII.4.7 Carcinomas de laringe correlacionados com HPV

20. HPV de alto risco (metodologia: genotipagem).
21. Superexpressão da proteína p16 (metodologia: imuno-histoquímica).
22. Perda da expressão das proteínas p53 e pRB (metodologia: imuno-histoquímica).

VIII.4.8 Determinação do sítio primário em metástases regionais e a distância

23. Citoceratina de alto peso molecular e p63 no carcinoma epidermoide (metodologia: imuno-histoquímica).

-Manual de Laudos.indb 156 22/10/13 2:11 PM

24. Identificação do HPV (metodologia: genotipagem).
25. Identificação do vírus Epstein-Barr (EBV) nos carcinomas indiferenciados da nasofaringe como diferencial do carcinoma epidermoide pouco diferenciado (metodologia: hibridização *in situ*).

Bibliografia

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350:1937-44.

Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124:637-40.

Goulioumis AK, Varakis J, Goumas P, Papadaki H. Differential beta-catenin expression between glottic and supraglottic laryngeal carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267:1573-8.

Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. Larynx. In: American Journal Committee on Cancer – Cancer staging handbook. 6. ed. Berlin: Springer, 2002.

IACR Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomavirus: IACR monographs. vol. 90. Geneva: WHO, 2007.

Kapral M, Strzalka-Mrozik B, Kowalczyk M, Paluch J, Gola J, Gierek T et al. Transcriptional activities of histone H3, cyclin D1 and claudin 7 encoding genes in laryngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011; 268:709-14.

Rodrigo JP, García-Pedrero JM, Suárez C, Takes RP, Thompson LD, Slootweg PJ et al. Biomarkers predicting malignant progression of laryngeal epithelial precursor lesions: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012; 269:1073-83.

Uloza V, Liutkevicius V, Pangonytė D, Saferis V, Lesauskaitė V. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in recurrent respiratory papillomas and laryngeal carcinoma: clinical and morphological parallels. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011; 268:871-8.

Yu L, Li HZ, Lu SM, Tian JJ, Ma JK, Wang HB et al. Down-regulation of Twist decreases migration and invasion of laryngeal carcinoma Hep-2 cells by regulating the E-cadherin, N-cadherin expression. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137:1487-93.

-Manual de Laudos.indb 157 22/10/13 2:11 PM

8

NEOPLASIAS DO PULMÃO

Alexandre Muxfeldt Ab'Saber
Carlos Alberto Ribeiro
Ester Nei Aparecida Martins Coletta
Júlio De Faveri
Vera Luiza Capelozzi

I. Identificação e resumo clínico

II. Material enviado

☐ Lobectomia
☐ Direito
☐ Pneumectomia
☐ Segmentectomia
☐ Esquerdo
☐ Outro (especificar) _____

III. Exame macroscópico

III.1 Localização do tumor

☐ Brônquio principal
☐ Lobo superior
☐ Lobo médio
☐ Lobo inferior
☐ Direito
☐ Esquerdo

III.2 Dimensões do tumor _____ × _____ × _____ cm

☐ Tumor ≤ 2 cm
☐ Tumor > 2 cm e ≤ 3 cm
☐ Tumor > 3 cm
Distância da margem cirúrgica brônquica _____ cm
Distância da pleura visceral _____ cm

-Manual de Laudos.indb 158 22/10/13 2:11 PM

IV. Exame microscópico

IV.1 Tipos histológicos (IASLC/ATS/ERS, 2011)

- ☐ Lesões pré-invasivas
  - ☐ Hiperplasia adenomatosa atípica
- ☐ Adenocarcinoma *in situ* (antigo carcinoma bronquioloalveolar)*
  - ☐ Não mucinoso (lepídico)
  - ☐ Mucinoso
  - ☐ Misto (mucinoso/não mucinoso)
- ☐ Adenocarcinoma minimamente invasivo*
  - ☐ Não mucinoso (lepídico)
  - ☐ Mucinoso
  - ☐ Misto (mucinoso/não mucinoso)
- ☐ Adenocarcinoma invasivo
  - ☐ Predominantemente lepídico (antigo carcinoma bronquioloalveolar não mucinoso com área invasiva > 5 mm)
  - ☐ Predominantemente acinar
  - ☐ Predominantemente micropapilar
  - ☐ Predominantemente papilar
  - ☐ Predominantemente sólido
  - ☐ Variantes: fetal bem diferenciado, sólido com formação de muco, anel de sinete, cistadenoma mucinoso, adenocarcinoma de células claras
- ☐ Carcinoma de não pequenas células*
- ☐ Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide, carcinoma espinocelular)

  Variantes: papilar, células claras, células pequenas, basaloide
- ☐ Carcinoma de pequenas células

  Variante: carcinoma de pequenas células combinado (com escamoso e/ou adenocarcinoma e/ou grandes células)
- ☐ Carcinoma de grandes células

  Variantes: carcinoma de grandes células neuroendócrino, carcinoma de grandes células neuroendócrino combinado, carcinoma basaloide, carcinoma de células claras, carcinoma linfoepitelioide-símile, carcinoma de grandes células com fenótipo rabdoide
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Tumor carcinoide
- ☐ Tumor carcinoide atípico
- ☐ Carcinoma pleomórfico com elementos sarcomatoides

-Manual de Laudos.indb 159 22/10/13 2:11 PM

☐ Carcinoma adenoide cístico
☐ Carcinoma mucoepidermoide
☐ Outros (linfomas, metástases, neoplasias raras)_____

* **Nota 1:** A expressão "adenocarcinoma *in situ*" substitui a anterior "carcinoma bronquioloalveolar". Essa alteração está correlacionada ao tratamento específico dos adenocarcinomas e ao melhor prognóstico desta entidade.

* **Nota 2:** O diagnóstico de adenocarcinoma minimamente invasivo é reservado para lesões de padrão lepídico, com tamanho menor ou igual a 3 cm, nas quais é possível identificar uma área invasiva menor ou igual a 5 mm. Esse diagnóstico deve ser feito em peças cirúrgicas.

* **Nota 3:** A expressão "carcinoma de não pequenas células" deve ser evitada e reservada para situações em que não é possível caracterizar um subtipo histológico bem definido, como carcinoma epidermoide ou adenocarcinoma. Muitas vezes, essa expressão é utilizada para espécimes pequenos (biópsias brônquicas) em que mesmo o exame complementar de imuno-histoquímica não consegue definir o subtipo histológico.

IV.2 Brônquio principal (margem cirúrgica)

☐ Não pode ser aplicado
☐ Sem acometimento tumoral
☐ Acometido por carcinoma *in situ*
☐ Acometido por carcinoma invasivo

IV.3 Graduação Grau histopatológico

☐ Gx – O grau não pode ser avaliado
☐ G1 – Bem diferenciado
☐ G2 – Moderadamente diferenciado
☐ G3 – Pouco diferenciado
☐ G4 – Indiferenciado

V. Marcadores histológicos de prognóstico

☐ Necrose ausente
☐ Necrose presente em _____ % do tumor
☐ Relação núcleo/citoplasma aumentada
☐ Relação núcleo/citoplasma diminuída
☐ Vascularização peritumoral aumentada
☐ Vascularização peritumoral diminuída
☐ Inflamação peritumoral presente

-Manual de Laudos.indb 160 22/10/13 2:11 PM

☐ Inflamação peritumoral ausente
☐ Contagem de mitoses (_____/10 CGA)

VI. Infiltração vascular

☐ Sanguínea
☐ Ausente ☐ Presente ☐ Não avaliável
☐ Linfática
☐ Ausente ☐ Presente ☐ Não avaliável

VII. Invasão perineural

☐ Presente ☐ Ausente

VIII. Comprometimento pleural

☐ Livre de comprometimento neoplásico
☐ O tumor estende-se ao tecido subpleural, porém não compromete a superfície pleural
☐ O tumor compromete a superfície da pleura visceral
☐ O tumor envolve a parede torácica
☐ Outro (especificar) _____

IX. Associação com carcinoma *in situ*

☐ Presente ☐ Ausente

X. Pulmão não neoplásico

☐ Sem alterações histológicas

Com as seguintes alterações histológicas

☐ Pneumonia obstrutiva focal
☐ Pneumonia obstrutiva extensa
☐ Atelectasia focal
☐ Atelectasia extensa
☐ Alterações enfisematosas
☐ Fibrose
☐ Outras (especificar) _____

XI. Linfonodos (Figura 1 e Tabela 1)

☐ Ausência de metástases
☐ Metástases em _____ de _____ linfonodos coletados (especificar quantidades)

-Manual de Laudos.indb 161 22/10/13 2:11 PM

Figura 1 Localização dos linfonodos no pulmão.

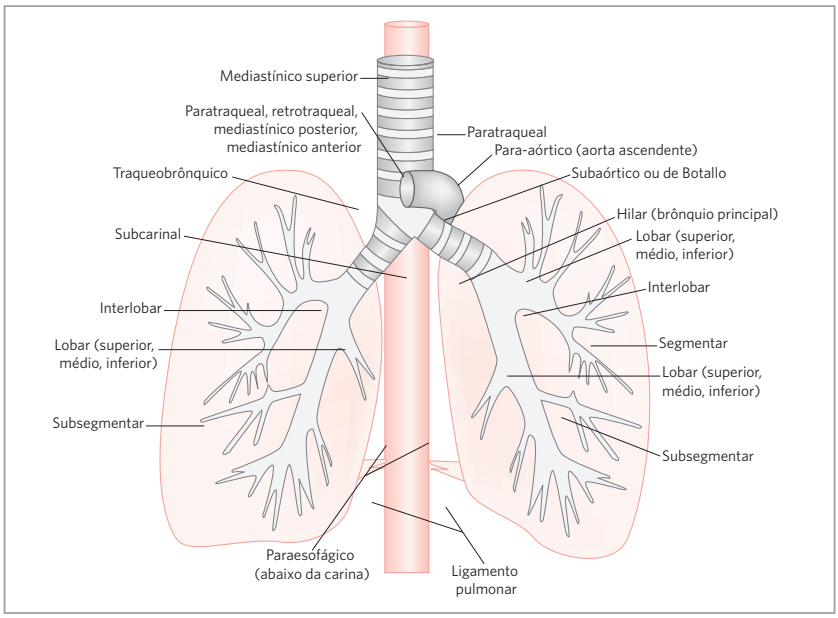


Tabela 1 Subdivisão de linfonodos torácicos.

Local	Direito	Esquerdo
Mediastino apical (superior)	Presente	Presente
	Ausente	Ausente
Paratraqueal	Presente	Presente
	Ausente	Ausente
Pré-traqueal	Presente	Presente
	Ausente	Ausente
Mediastino anterior	Presente	Presente
	Ausente	Ausente
Retrotraqueal (mediastino posterior)	Presente	Presente
	Ausente	Ausente
Traqueobrônquico subaórtico	Presente	Presente
	Ausente	Ausente
Para-aórtico (aorta ascendente)	Presente	Presente
	Ausente	Ausente

(continua)

-Manual de Laudos.indb 162 22/10/13 2:11 PM

Tabela 1 Subdivisão de linfonodos torácicos. *(continuação)*

Local	Direito	Esquerdo
Subcarinal	Presente	Presente
	Ausente	Ausente
Paraesofágico (abaixo da carina)	Presente	Presente
	Ausente	Ausente
Ligamento pulmonar	Presente	Presente
	Ausente	Ausente

XII. Exame de congelação

☐ Não realizado ☐ Realizado

☐ Do tumor

☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo

☐ Da margem

Especificar _____

☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo

☐ De outro tecido

Especificar _____

☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo

XIII. Estudos especiais

XIII.1 Imuno-histoquímica

☐ Não realizada ☐ Realizada

Resultado _____

_____

XIII.2 Biologia molecular

☐ Não realizada ☐ Realizada

Resultado _____

_____

XIII.3 Morfometria

☐ Não realizada ☐ Realizada

Resultado _____

_____

-Manual de Laudos.indb 163 22/10/13 2:11 PM

XIII.4 Microscopia eletrônica

☐ Não realizada ☐ Realizada

Resultado_____

_____

XIV. Diagnóstico final (exemplo)

XIV.1 Produto de lobectomia superior do pulmão esquerdo

Adenocarcinoma predominantemente acinar, moderadamente diferenciado (G2) acometendo brônquio principal, medindo 2 × 1,8 × 1 cm. Margem cirúrgica brônquica livre. Pleura livre de comprometimento neoplásico.

Presença de necrose em 15% do tumor. Relação núcleo/citoplasma aumentada. Vascularização peritumoral aumentada. Inflamação peritumoral ausente. Presença de 3 mitoses/10 CGA.

Ausência de invasões angiolinfática e perineural.

Pulmão não neoplásico com focos de pneumonia lipoídica.

Ausência de metástases em 10 dos 10 linfonodos dissecados.

Estadiamento patológico: pTIa, pN0, pM0.

XV. Patologista responsável

Assinatura_____

CRM _____Data _____/_____/____

XVI. Estadiamento patológico (AJCC/UICC TNM, 2012) (Tabela 2)

pT – Tumor primário

☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado ou há tumor detectado pela presença de células malignas no escarro ou lavado brônquico, mas não visualizado pela radiologia ou broncoscopia

☐ pTO – Não há evidência de tumor primário

☐ pTis – Carcinoma *in situ*

☐ pTIa – Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar

☐ pT1b – Tumor maior do que 2 cm, porém menor ou igual a 3 cm em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar

-Manual de Laudos.indb 164 22/10/13 2:11 PM

☐ pT2a – Tumor maior do que 3 cm, porém menor ou igual a 5 cm em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar, ou tumor com 5 cm ou menor na maior dimensão com invasão das seguintes estruturas: envolvendo brônquio principal; 2 cm ou mais distal à carina; invadindo pleura visceral; associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende para a região hilar, mas não compromete todo o pulmão

☐ pT2b – Tumor maior do que 5 cm, mas menor do que 7 cm na maior dimensão

☐ pT3 – Tumor maior do que 7 cm ou tumor de qualquer tamanho com invasão direta das seguintes estruturas:

- ☐ Parede torácica (incluindo sulco superior)
- ☐ Diafragma
- ☐ Pleura mediastinal
- ☐ Pericárdio parietal
- ☐ Tumor no brônquio principal com menos de 2 cm distal à carina
- ☐ Tumor associado à atelectasia ou pneumonia obstrutiva de todo o pulmão

☐ pT4 – Tumor de qualquer dimensão, que invade quaisquer das seguintes estruturas:

- ☐ Mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carina ou tumor com derrame pleural maligno

pN – Linfonodos acometidos

☐ pNx – Linfonodos não podem ser acessados

☐ pN0 – Ausência de metástases para linfonodos regionais

☐ pN1 – Metástases para linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou linfonodos hilares ipsilaterais, incluindo linfonodos intrapulmonares envolvidos diretamente por extensão do tumor primário

☐ pN2 – Metástases para linfonodos ipsilaterais mediastinais ou subcarinais

☐ pN3 – Metástases para linfonodos contralaterais mediastinais, contralateral hilar, ipsilateral ou contralateral e escaleno ou linfonodos supraclaviculares

pM – Metástases a distância

☐ pMx – Não podem ser acessadas

☐ pM0 – Ausência de metástases a distância

☐ pM1 – Metástase a distância: especificar o sítio _____

☐ pM1a – Presença de metástases, nódulos tumorais em diferentes lobos (contralateral); nódulos pleurais malignos, líquido pleural ou pericárdico com células neoplásicas malignas; especificar o sítio anatômico

☐ pM1b – Metástase a distância

-Manual de Laudos.indb 165 22/10/13 2:11 PM

Tabela 2 Estadiamento combinado para carcinoma de pulmão.

Estádio	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	Tia	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	Qualquer T	N3	M0
	T4	N2-3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1a ou M1b

Fonte: adaptada de AJCC/UICC, 2012.

XVII. Macroscopia

XVII.1 Biópsias cirúrgicas

As biópsias cirúrgicas incluem ressecções pulmonares de lesões neoplásicas ou não neoplásicas. Essas biópsias costumam ser realizadas na periferia dos lobos pulmonares. Em geral, esses fragmentos são recobertos por pleura visceral. Em virtude de seu tamanho reduzido e da localização periférica, raramente estão presentes linfonodos e estruturas brônquicas maiores.

A linha cirúrgica representada pelo *stapler* representa macroscopicamente a margem da peça. É necessário documentar as dimensões do espécime, bem como as características da superfície pleural.

A fixação e a distensão podem ser conseguidas facilmente com infusão de solução de formalina com agulha fina diretamente no espécime. Deve-se tomar cuidado

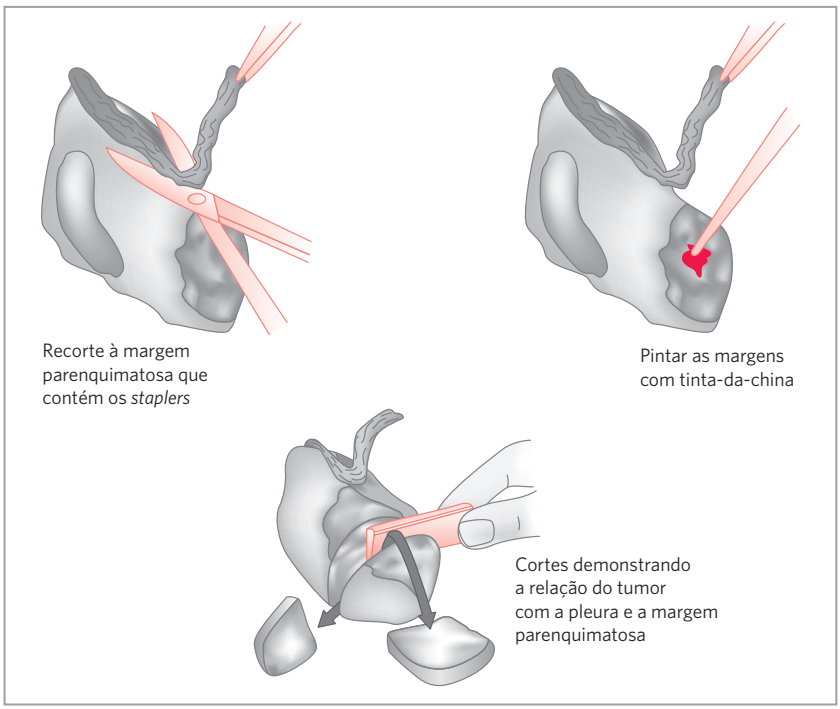
-Manual de Laudos.indb 166 22/10/13 2:11 PM

para não distender demais o espécime, o que prejudicaria o exame anatomopatológico. Não se deve remover muito parênquima pulmonar com os *staplers*, pois estes se apresentam adjacentes às margens cirúrgicas (Figura 2).

Após essa etapa, secar a peça e pintar o parênquima exposto com tinta-da-china, estabelecendo assim a margem cirúrgica. Realizam-se, então, os cortes seriados do espécime no sentido longitudinal em um plano perpendicular à linha de ressecção (Figura 2).

Depois de seccionado, observar macroscopicamente a peça, anotando os eventuais achados. No caso de lesões neoplásicas, é importante anotar o tamanho da lesão, a superfície de corte, a relação do tumor com a pleura visceral e o parênquima adjacente, bem como a distância entre a lesão e a margem cirúrgica. Representam-se então um a quatro cortes da lesão (dependendo do tamanho desta), cujas secções demonstrem a relação da lesão com a pleura, com o parênquima adjacente e a margem de ressecção cirúrgica. Adicionam-se, ainda, dois cortes de parênquima não neoplásico. Para lesões não neoplásicas, deve-se representar o maior número de cortes possível, com especial atenção às lesões observadas macroscopicamente.

Figura 2 Procedimentos para biópsia pulmonar cirúrgica – orientação técnica.



-Manual de Laudos.indb 167 22/10/13 2:11 PM

XVII.1.1 Resumo dos procedimentos para biópsias pulmonares cirúrgicas

1. Remover a linha de *stapler.*
2. Pintar a margem cirúrgica e a pleura adjacente à lesão.
3. Representar o parênquima com cortes perpendiculares à linha de ressecção, documentando o tamanho do tumor.
4. Representar cortes do tumor demonstrando sua relação com a margem cirúrgica e a pleura. Representar o pulmão não neoplásico.

Cortes por congelação de porções representativas do tecido pulmonar podem ser feitos em pacientes com quadros clínicos graves. Colorações de rotina para doenças infecciosas podem ser feitas nos cortes por congelação, para pesquisa de *Pneumocystis jiroveci (carinii)* e fungos. Similarmente, em quadros sugestivos de malignidade ou toxicidade a drogas, os cortes por congelação podem permitir a instituição de medidas terapêuticas com rapidez. Na Figura 2, estão listados os procedimentos recomendados para biópsia pulmonar a céu aberto.

XVII.1.2 Procedimentos recomendados para biópsias pulmonares cirúrgicas

- Tecido recebido a fresco em solução salina.
- Cortes por congelamento.
- Amostras colhidas para:
  - Microbiologia e virologia (esfregaços e cultura).
  - Glutaraldeído para microscopia eletrônica.
  - Congelamento rápido em nitrogênio líquido e estoque a –70°C.
  - Tecido remanescente fixado em formalina: processamento de rotina.
- Estudos posteriores se houver indicação:
  - Colorações especiais.
  - Imunofluorescência.

XVII.2 Lobectomias e pneumectomias (lesões não neoplásicas)

1. Orientar a peça de acordo com a requisição do exame anatomopatológico, conferindo se o espécime enviado corresponde ao lado direito ou esquerdo. Lembrar que a identificação do pulmão direito é feita pela presença de duas fissuras, três lobos e três brônquios lobares.
2. Pesar o espécime e, após orientação na prancha de cortiça, medir o comprimento, a largura e a espessura (peso habitual: pulmão esquerdo, 370 g; pulmão direito, 450 g).
3. Exame macroscópico da pleura: observar superfície, brilho e transparência, anotando alterações como áreas de retração, tumorações e espessamento. Qualquer tumoração deve sempre ser relacionada com o segmento pulmonar acometido.
4. Consistência do pulmão como um todo: elástica, fibrosa ou esponjosa.

-Manual de Laudos.indb 168 22/10/13 2:11 PM

5. Hilo pulmonar: identificar brônquios, vasos e linfonodos. Medir o coto brônquico principal e o tamanho médio dos linfonodos hilares. Dissecar e separar os linfonodos. Representar o coto brônquico separadamente. Abrir a árvore brônquica longitudinalmente com tesoura, expondo a luz dos brônquios lobares, observando o calibre, a mucosa e o conteúdo das estruturas. Registrar também dilatações, estenoses, oclusões e espessamentos. Os vasos pulmonares devem ser abertos e o conteúdo examinado (tromboses, coágulos e embolias) (Figura 3).
6. Parênquima pulmonar: efetuar cortes paralelos ao hilo pulmonar, equidistantes de 0,5 a 1 cm, sem dividir completamente o órgão. Examinar as superfícies de corte, identificando as lesões. Descrever: forma (nódulo, caverna), localização (lobo e segmento, se possível), relações com brônquio, vasos e pleura, medida, cor e consistência (Figura 3).
7. Se possível, fazer esboço ou fotografar a lesão encontrada.

XVII.2.1 Cortes histológicos

- Lesão principal: 3 cortes.
- Pulmão adjacente: 1 corte por lobo.
- Corte transversal da parede brônquica: 1 corte.
- Linfonodos: 1 corte.

Nota: Para melhor análise histológica, recomenda-se insuflar o pulmão com formalina através da via respiratória principal e deixá-lo fixar durante a noite.

XVII.3 "*Core biopsy*", lobectomias e pneumectomias (lesões neoplásicas)

1. Orientar o espécime de acordo com a requisição do exame.
2. Pesar a peça e, após orientação na prancha de cortiça, medir o comprimento, a largura e a espessura.
3. Exame macroscópico da pleura. As lesões neoplásicas pulmonares podem ser classificadas em três tipos anatômicos principais: pleurais, periféricas e primárias do brônquio (centrais). Portanto, o exame macroscópico da superfície pleural deve ser minucioso, devendo-se anotar qualquer alteração de brilho, cor, consistência e transparência, bem como áreas de retrações ou abaulamentos e depósitos de fibrina, coágulos e material purulento. É importante também a análise das fissuras lobares (aderências, espessamentos, etc.).
4. Consistência do pulmão como um todo: elástica, fibrosa ou esponjosa (palpar a peça procurando nódulos não visíveis externamente, tentando classificá-los como periféricos ou centrais).
5. Hilo pulmonar:
   a. Identificar cotos brônquicos, medi-los e pintar as margens com tinta-da-china. Realizar corte transversal de 3 mm de espessura e designar qual o segmento brônquico. Objetivo: avaliação histológica de comprometimento da margem por neoplasia.

-Manual de Laudos.indb 169 22/10/13 2:11 PM

b. Dissecar os linfonodos hilares, isoladamente, designando a qual segmento brônquico pertence. Realizar medida, observar aspecto externo e superfície de corte. Geralmente, os linfonodos hilares apresentam-se enegrecidos por causa do acúmulo de pigmento antracótico.

c. Vasos pulmonares: identificar veias e artérias. Abrir longitudinalmente com tesoura (ver Figura 3). Analisar o conteúdo (trombose, coágulo ou invasão por tumor). Pintar com tinta-da-china a íntima e retirar pequeno fragmento para histologia. Designar. Objetivo: avaliação histológica de comprometimento neoplásico da parede.

d. Vias respiratórias (brônquios): abrir longitudinalmente a árvore brônquica com tesoura, expondo a luz dos brônquios lobares até suas menores ramificações. Identificar lesões tumorais: forma, tamanho, cor, estenose do brônquio, infiltração da parede (medir), comprometimento do parênquima adjacente (dimensões). Sempre que possível, anotar qual o segmento acometido e a distância da lesão da margem brônquica. Verificar se o tumor compromete estruturas do hilo, da pleura ou outras ramificações (ver Figura 3).

e. Parênquima pulmonar: efetuar cortes paralelos com a faca, do ápice à base, equidistantes de 0,5 a 1 cm, sem dividir completamente o órgão (ver Figura 3C). Para os itens 1 a 3, a seguir, descrever tamanho, cor, cavitação, necrose, hemorragia, relação com os brônquios, com a pleura e limites com o parênquima adjacente, determinando qual o lobo acometido. Exame da superfície de corte: (1) lesão tumoral periférica; (2) extensão da lesão primária no brônquio; (3) múltiplas lesões disseminadas.

Nota: O exame da mucosa endobrônquica deve ser detalhado, pois alterações mínimas da mucosa podem corresponder a lesões pré-malignas.

XVII.3.1 Cortes histológicos

a. Tumor: 3 cortes
- Da massa principal.
- Da transição parede brônquica/tumor.
- Da transição tumor/parênquima pulmonar.

b. Parênquima não neoplásico: 3 cortes
- Da transição com a pleura (se possível, relação tumor/pleura).
- Distal ao tumor.
- De qualquer outra alteração encontrada.

c. Margem brônquica, arterial e venosa: pintados com tinta-da-china, 1 corte de cada

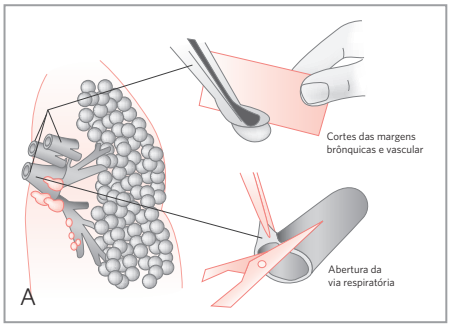
d. Linfonodos: 1 corte para cada estrutura encontrada

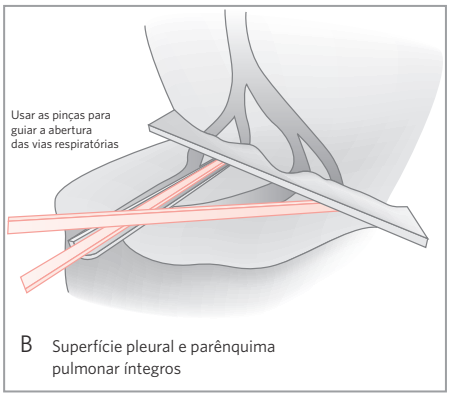
e. Estruturas adjacentes

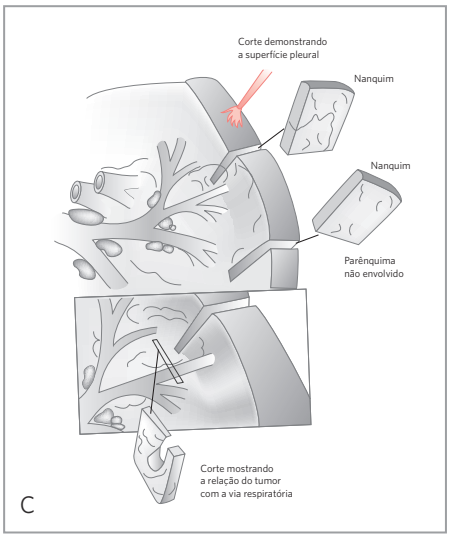
Nota: Se houver costela associada, representá-la de acordo com o protocolo de macroscopia de fragmentos ósseos.

-Manual de Laudos.indb 170 22/10/13 2:11 PM

Figura 3 Procedimentos para lobectomias e pneumectomias.







-Manual de Laudos.indb 171 22/10/13 2:11 PM

XVII.3.2 Resumo (pneumectomias)

1. Orientar o espécime (medir, pesar e descrever).
2. Representar as margens brônquicas e vasculares marcadas com tinta-da-china.
3. Pintar a pleura em região acima do tumor.
4. Dissecar os linfonodos hilares.
5. Abrir a árvore brônquica procurando o melhor plano para demonstrar a lesão encontrada.
6. Relatar as características do tumor e suas relações com as estruturas adjacentes (pleura, brônquio, linfonodos hilares, etc.).
7. Realizar os cortes histológicos.

XVIII. Protocolo para biomarcadores preditivos em câncer de pulmão

O novo protocolo do CAP/IASLC/AMP preconiza dois biomarcadores preditivos confirmados para a terapia-alvo do câncer de pulmão: (1) ativação de mutações do gene *epidermal growth factor receptor* (EGFR), o mais frequente em pacientes que respondem à terapia anti-EGFR (*tyrosine kinase inhibitors ou TKIs*: gefitinibe, erlotinibe, com cetuximabe e afatinibe em confirmação), e (2) a presença dos genes de fusão *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) que preveem resposta à terapia anti-ALK (crizotinibe). A diretriz baseia-se em amplas revisões, grau de evidências e comentários. Embora haja outros biomarcadores preditivos para terapia-alvo em câncer de pulmão em investigação, o painel não dispõe de informações seguras para criar diretrizes com esses marcadores até o momento. É o caso do cetuximabe, indicado para pacientes com tumores cuja expressão é negativa para mutações do gene EGFR e KRAS ou fusão ALK.

XVIII.1 Quais pacientes devem ser submetidos a testes de biomarcadores preditivos?

Embora fosse da vontade de muitos oncologistas no Brasil que mais pacientes com câncer de pulmão tivessem a oportunidade de beneficiar-se com a terapia-alvo no contexto das evidências científicas, as diretrizes preconizam quais pacientes devem ser testados para EGFR e ALK. Certas características clínicas estão associadas com mutações do gene EGFR; mutações do gene EGFR são mais comuns em mulheres que nunca fumaram do que em homens, e entre asiáticas, mais do que em outros grupos étnicos. Os genes de fusão ALK são mais comuns em fumantes leves ou pacientes que nunca fumaram, em idade mais jovem, do que pacientes com câncer de pulmão sem fusão dos genes ALK. Todavia, se tais características forem estritamente seguidas como critérios para selecionar pacientes para testes de biomarcadores, então um número substancial de pacientes será excluído.

-Manual de Laudos.indb 172 22/10/13 2:11 PM

XVIII.2 Quais tipos histológicos de câncer de pulmão devem ser investigados para biomarcadores preditivos?

Mutações do gene EGFR e de genes de fusão ALK são mais detectadas em adenocarcinomas do que em outros tipos histológicos. Assim, o tipo histológico aparece como um critério razoável na seleção de pacientes que devem ser testados. No entanto, a utilização do tipo histológico – adenocarcinoma como critério para teste de pacientes – não é totalmente livre de controvérsias. Enquanto um reduzido número de carcinomas de células escamosas (CEC) tem sido reportado como apresentando mutações do gene EGFR na literatura, torna-se questionável se, de fato, trata-se de verdadeiros CEC, tornado-se equivocado ou não devidamente constatado que poucos CEC abriguem mutações do gene EGFR. Portanto, excluir CEC do teste não parece não razoável. Alguns tumores pulmonares reportados expressando mutação do gene EGFR positiva, como é o caso de alguns carcinomas de grandes células e alguns carcinomas glândula salivar-símiles, são provavelmente adenocarcinomas ou apresentam um componente adenocarcinomatoso. Se o tumor for um carcinoma adenoescamoso, um diagnóstico infrequente, o componente adenocarcinoma pode apresentar mutações do gene EGFR e responder à terapia-alvo.

XVIII.3 Espécimes limitados (sobretudo biópsias) são candidatos a testes de biomarcadores preditivos que devem ser priorizados

As evidências favorecem que adenocarcinomas de pulmão devam ser selecionados para testes de biomarcadores e que CEC e carcinomas de pequenas células não sejam candidatos aos testes. No entanto, deve-se levar em conta que a maioria dos diagnósticos de câncer de pulmão se baseia em pequenas biópsias ou citologias, espécimes limitados. Tais evidências sustentam a possível falha em se identificar um componente de adenocarcinoma em um câncer de pulmão ou de tipo misto. Mais ainda, uma considerável porcentagem de tumores de pulmão não tem material suficiente para classificação exceto como carcinomas de não pequenas células, mesmo após imuno-histoquímica complementar. Portanto, esses espécimes limitados são candidatos a testes de biomarcadores. Para tumores com tipo histológico indefinido, critérios clínicos e história anterior de adenocarcinoma podem conferir evidências para realização do teste. Depois do diagnóstico, os testes de biomarcadores preditivos devem ser prioritários. Dessa forma, perdas desnecessárias de tecido devem ser evitadas. Em alguns casos, pode ser necessário confirmar se se trata de um câncer primário de pulmão ou de uma metástase de outro órgão, o que pode ser alcançado pela imuno-histoquímica para evitar testes de biomarcadores desnecessários ou testar um biomarcador inadequadamente para um tipo de câncer. Em algumas circunstâncias, o oncologista pode solicitar uma rebiópsia para realização dos biomarcadores. Deve-se ter em mente que,

-Manual de Laudos.indb 173 22/10/13 2:11 PM

atualmente, os biomarcadores têm demonstrado benefícios em pacientes com câncer de pulmão avançado, o que abrange a maioria dos casos. Ainda permanece indeterminado se a terapia-alvo é benéfica em pacientes com doença precoce.

XVIII.4 Quais espécimes podem ser testados para biomarcadores preditivos?

Os testes moleculares podem ser realizados em uma variedade de espécimes, dependendo do teste específico, incluindo tecido fixado em formalina, embebido em parafina, tecido congelado, aspirados, *cell blocks*, esfregaços e *imprints*. Em geral, o material é enviado para um laboratório especializado, e a quantidade de material a ser enviada depende do padrão seguido por cada laboratório.

XVIII.5 Qual é o papel do patologista?

Ao patologista cabe o papel crucial de selecionar a amostra para os testes: diferenciar câncer de tecido normal, diferenciar tecido viável e necrótico, selecionar amostragem adequada, diferenciar tipos histológicos e, ainda, pode sugerir testes moleculares com base no tipo histológico encontrado.

XVIII.6 Qual tipo de teste deve ser realizado?

Até o momento, a análise de mutação por sequenciamento (PCR) para o biomarcador EGFR e o teste de Fish para o biomarcador ALK têm demonstrado evidente relação com o prognóstico dos pacientes. Outros métodos têm sido defendidos, em particular a imuno-histoquímica com detecção de mutações específicas de anticorpos (EGFR – éxon 21 – L858R; EGFR – éxon 19 – *delection*; EGFR Flex), técnicas estas que poderão ser adotadas no futuro. Todavia, a correlação entre biomarcadores específicos com o prognóstico dos pacientes em estudos clínicos e a habilidade em se detectar mutações menos frequentes ou fusões têm apresentado dados relevantes para favorecer esses testes, em particular em detrimento de outros. Em futuro próximo, testes múltiplos e, eventualmente, análise de todo o genoma, poderão constituir fatores de impacto para os biomarcadores de câncer de pulmão.

XVIII.7 Linfoma *versus* pneumonia linfoide intersticial (LIP)

Uma das principais dificuldades diagnósticas da patologia pulmonar está correlacionada com a separação destas entidades (linfomas *versus* LIP). O tecido pulmonar normal apresenta grande quantidade de tecido linfoide, principalmente na forma de tecido linfoide associado ao brônquio (Balt), ou seja, tecido linfoide associado à mucosa respiratória, que tem como principal função a defesa do órgão contra patógenos externos. Ocorre que a hiperplasia do Balt é um evento benigno constantemente associado à LIP. Existe, assim, grande dificuldade em diferenciar a LIP, com intensa

-Manual de Laudos.indb 174 22/10/13 2:11 PM

hiperplasia de Balt, de linfomas de baixo grau (baltomas), que são as neoplasias linfoides mais frequentes no pulmão. Atualmente, por meio da biologia molecular, pode-se realizar PCR no sentido de identificar o rearranjo do gene de cadeia (célula B) e do gene codificador do receptor da célula. Com essa técnica, o diagnóstico de clonalidade da célula linfoide é mais fidedigno, possibilitando o tratamento de linfomas de baixo grau precocemente com melhor prognóstico para o paciente.

XVIII.8 Carcinomas epidermoides

O estudo do gene SOX 2 está altamente correlacionado ao processo tanto de inicialização quanto de manutenção dos carcinomas epidermoides e, futuramente, pode corresponder a uma terapia-alvo eficaz.

Os carcinomas epidermoides demonstram alta frequência de mutações no p53 (50 a 75%), mais do que todos os outros tipos de neoplasias pulmonares. O p53 é um gene de supressão tumoral que tem como principal função a parada do ciclo celular na fase G1 e, posteriormente, a indução da célula à apoptose. Em estágios de neoplasias precoces, mutações do p53 estão associadas à invasão tumoral. As displasias atípicas podem apresentar de 10 a 50% de anormalidades no p53.

XVIII.9 Carcinomas de pequenas células e tumores neuroendócrinos

Frequentemente, observam-se mutações dos genes supressores tumorais p53 e Rb (retinoblastoma), em cerca de 50 a 80% dos casos de carcinomas de pequenas células (CPC) e carcinomas de grandes células do tipo neuroendócrino.

Tumores carcinoides típicos não apresentam mutações no p53, enquanto nos tumores carcinoides atípicos ocorre superexpressão da proteína p53 em 20 a 40% dos casos, com raras mutações. CPC e carcinoma de grandes células do tipo neuroendócrino mostram baixa expressão de proteína Rb, o que é facilmente evidenciado pelo estudo imuno-histoquímico. A perda da heterozigose (LOH) na porção 13q14 do *locus* cromossômico do gene do Rb está altamente correlacionada com a perda de expressão da proteína Rb, tanto nos CPC quanto nos carcinomas de grandes células do tipo neuroendócrino. Carcinoides típicos não apresentam mutações no gene Rb. O aumento gradual das anormalidades moleculares ao longo do espectro dos tumores neuroendócrinos é concordante com o conceito de malignidade gradual destes tumores. Mutações no gene Ras não são evidenciadas em tumores neuroendócrinos.

XVIII.10 Carcinomas pleomórficos com elementos sarcomatoides

Poucos estudos têm identificado alterações moleculares neste grupo de tumores. Foi relatado que existe menor quantidade de mutações encontradas no gene p53 em

-Manual de Laudos.indb 175 22/10/13 2:11 PM

carcinomas pleomórficos do que em adenocarcinomas. O achado de número idêntico de mutações no p53, tanto no componente epitelial quanto no componente de células fusiformes em carcinomas pleomóficos, corrobora a hipótese de histogênese monoclonal destes tumores.

XVIII.11 Tumores de partes moles

Para sarcomas primários de pulmão, são relatadas as mesmas alterações moleculares observadas em sarcomas de outras localidades anatômicas. Como exemplo, pode-se observar a translocação cromossomial t(X;18) para sarcomas sinoviais e a translocação cromossomial t(11;22) (q24;12), característica dos sarcomas de Ewing e do tumor neuroectodérmico primitivo (PNET).

XVIII.12 Marcadores prognósticos

Mutações no gene de proteínas de regulação da apoptose, como p21, p16, bcl-2 e bax, estão entre as mais frequentes no que diz respeito a neoplasias pulmonares; numerosos trabalhos com pesquisa nestes genes têm sido realizados com resultados importantes com relação ao prognóstico.

XVIII.13 Imuno-histoquímica

1. Considerações iniciais: em neoplasias de pulmão, é de grande importância a separação dos carcinomas de pequenas células (CPC) e o carcinoma de não pequenas células (CNPC). Normalmente, essa divisão é realizada por dois pontos principais: (1) o prognóstico do CPC é bem pior do que do CNPC, e, quando o paciente é diagnosticado como portador de CPC, o tratamento de escolha é a quimioterapia; (2) a maioria dos CPC é diagnosticada por biópsia transbrônquica, não sendo necessária a biópsia a céu aberto. Assim, a separação inicial desses dois grupos é realizada em pequenas amostras de tecido (biópsia transbrônquica ou transtorácica).
2. Atualmente, em razão dos avanços da biologia molecular e dos tratamentos específicos de EGFR para adenocarcinomas, é de grande importância a separação precoce de adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas. Dessa maneira, quando possível, é necessário tentar separar os adenocarcinomas dos carcinomas de células escamosas, mesmo em biópsias pequenas.
3. Antes da utilização de imuno-histoquímica, é sempre conveniente lembrar que colorações clássicas de histoquímica, como mucicarmim e PAS (com e sem diástase), são de grande utilidade na demonstração de células produtoras de muco, podendo assim separar facilmente os adenocarcinomas pouco diferenciados de carcinomas de pequenas células em amostras pequenas.

-Manual de Laudos.indb 176 22/10/13 2:11 PM

4. Em amostras pequenas, deve-se ter grande cuidado em não desbastar completamente o bloco de parafina com a realização de lâminas em branco para estudo imuno-histoquímico. Por isso, sugere-se um painel reduzido no sentido de confirmar o carcinoma de pequenas células e ajudar no diagnóstico definitivo (Tabela 3).

Tabela 3 Painel imuno-histoquímico para pequenas biópsias brônquicas.

Marcadores	Carcinoma de pequenas células	Adenocarcinomas	Carcinomas de células escamosas
Cromogranina A	Positivo em 50%	Positivo em 5%	Negativo
TTF-1	Positivo em 94%	Positivo em 63%	Raramente positivo (10%)
Napsina-A	Negativo	Positivo em 75%	
CEA monoclonal	Positivo em 39%	Positivo em 86%	Negativo
p63	Negativo	Negativo	Positivo em 98%
CK5/6	Negativo	Negativo	Positivo em 95%
Mucicarmim	Negativo	Positivo	Negativo

5. É importante ressaltar que, hoje em dia, não se avalia a positividade dos diversos marcadores como uma resposta simples: sim ou não. Como se observa na Tabela 3, a positividade varia de 0 a 95%, ou seja, é necessário cercar-se de todos os dados morfológicos clássicos, histoquímicos, imuno-histoquímicos e clínicos para chegar ao resultado final. Dessa maneira, nada impede que um carcinoma de não pequenas células seja cromogranina-positivo, muito embora essa situação seja bastante rara.
6. Quando se trabalha em material de peça cirúrgica, a situação muda um pouco. Já não é preciso ter cuidado em desbastar o bloco completamente, pois se conta com grande quantidade de material cirúrgico. Mesmo assim, algumas neoplasias não necessitam da realização do estudo imuno-histoquímico, como é o caso dos adenocarcinomas bem diferenciados, carcinomas de células escamosas bem diferenciados e carcinomas bronquioloalveolares, em que o simples aspecto clássico, revelado pela HE, é diagnóstico para o patologista experiente sem dificuldades.

-Manual de Laudos.indb 177 22/10/13 2:11 PM

7. De qualquer forma, muitas neoplasias pouco diferenciadas e outras, que exigem a realização do exame imuno-histoquímico por definição (como é o caso do carcinoma de grandes células do tipo neuroendócrino), a imuno-histoquímica deve ser realizada e com painel bastante amplo de preferência.
8. Sugere-se o painel a seguir para diferenciar as principais neoplasias pulmonares com material de peça cirúrgica (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 Imuno-histoquímica em biópsia a céu aberto de neoplasias primárias de pulmão.

Tipo histológico	AE1/E3	TTF-1	Ber-EP4	p63	34BE12	35BH11	Cromogranina A	Mucicarmim
Carcinoma de grandes células	96%	75%	9%	0	17%	23%	0	–
Adenocarcinomas primários	100%	73%	92%	0	57%	99%	5%	+
Carcinoma de células escamosas	100%	4%	3%	90%	96%	7%	0	–
Carcinomas neuroendócrinos de grandes células	96%	75%	9%	0	15%	23%	67%	–

Tabela 5 Marcadores imuno-histoquímicos para as principais lesões metastáticas.

Sítio primário	TTF-1	CK7	CK20	CDX2	Calretinina	Breast2	Tireoglobulina
Pulmão	94%	89%	9%	0	12%	2%	0
Tireoide	100%	100%	0	0	28%	0	100%
Mama	0	94%	0	0	11%	77%	0
TGI	1%	14%	89%	97%	18%	0	0
Pleura	0	70%	6%	4%	100%	0	0

TGI: trato gastrointestinal.

-Manual de Laudos.indb 178 22/10/13 2:11 PM

Nota: Todos os anticorpos mostrados são sugestões. O patologista deve fazer correlações clinicomorfológicas e avaliar criteriosamente qual o painel imuno-histoquímico mais adequado para a neoplasia em estudo.

Bibliografia

Ab'Saber AM, Massoni MN, Bianchi CP, Ctens BB, Parra ER et al. Neuroendocrine and biologic features of primary tumors and tissue in pulmonary large cell carcinomas. Ann Thorac Surg 2004; 77:1883-90.

Ab'Saber AM. Relevância clínica dos carcinomas de grandes células pulmonares com relação às características neuroendócrinas, biomoleculares e estromais [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.

AJCC Cancer Staging. AJCC Cancer staging handbook. Lung. 7. ed. Chicago: AJCC, 2012. p. 253.

Borczuk AC, Toonkel RL, Powell CA. Genomics of lung cancer. Proc Am Thoracic Soc 2009; 6(2):152-8.

Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Beasley MB, Borczuk AC, Chirieac LR et al. Revolution in lung cancer: new challenges for the surgical pathologist. Arch Pathol Lab Med 2011; 135(1):110-6.

Cagle PT, Dacic S. Lung cancer and the future of pathology. Arch Pathol Lab Med 2011; 135(3):293-5.

Chrieac LR, Dacic S. Targeted therapies in lung cancer. Surg Pathol Clin 2010; 3(1):71-82.

Colby TV, Koss MN, Travis WD. Tumors of the lower respiratory tract. AFIP. Atlas of tumor pathology. 1995.

Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. 2. ed. Churchill Livestone; 2010.

Dacic S, Shuai Y, Yousem S, Ohori P, Nikiforova M. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinoma. Mod Pathol 2010; 23(2):159-68.

Gal AA, Marchevsky A, Travis WD. Protocol applies to all invasive carcinomas of the lung. Based on AJCC/UICC TNM. 6. ed. 2004.

Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG. (eds.). AJCC cancer staging manual. 6. ed. New York: Springer, 2002.

Hirch FR, Wynes MW, Gandara DR, Bunn Jr PA. The tissue is the issue: personalized Medicine for non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2010; 16(20):49009-11.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90.

Ladanyi M, Hogendoorn PC. Cancer biology and genomics: translating discoveries, transforming pathology. J Pathol 2011; 223(2):99-101.

Ladanyi M, Pao W. Lung anocarcinoma guiding EGFR-targeted therapy and beyond. Mod Pathol 2008; 21(Suppl 2):S16-22.

-Manual de Laudos.indb 179 22/10/13 2:11 PM

Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ et al. A novel, highly sensitive antibody allows the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clin Cancer Res 2010; 16(5):1561-71.

Moutain CF. The international system for staging lung cancer. Semin Surg Oncol 2000; 18(2):106-15.

Protocol for the examination of specimes from patients with primary non-small cell carcinomas, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. Based on AJCC/UICC TNM. 7. ed. 2012.

Rekhtman NN, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Morreira AL et al. Calrifyng the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verifeid squamous carcinoma of lung: lack of EGFR and presence of PIK3CA mutations. Clin Cancer Res 2012; 18(4):1167-76.

Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jainn PA. The biology and treatment of EML4-ALK non--small cell lung cancer. Eur J Cancer 2010; 46(10):1773-80.

Sholl LM, Xiao Y, Joshi V, Yeap BY, Cioffredi LA, Jackman DM et al. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than Fish, Cish, and immunohistochemistry. Am J Clin Pathol 2010; 133(6):922-34.

Smouse JH, Cibas ES, Janne PA, Joshi VA, Zou KH, Lideman NI. EGFR mutations are detected comparably in citologic and surgical pathology specimens of specimens of nonsmall cell lung cancer. Cancer 2009; 117(1):67-72.

Solomon SB, Zakowski MF, Pao W, Thornton RH, Ladanyi M, Kris MG et al. Core needle lung biopsy specimens: adequacy for EGFR and KRAS mutational analysis. AJR Am J Roentgenol 2010; 194(1):266-9.

Taylor BS, Ladanyi M. Clinical cancer genomic: how soon is now? J Pathol 2011; 223(2):318-26.

Thérialt C, Brousset P. PCR analysis of immunoglobulin heavy chain (IgH) and TCR-y chain gene rearrangements in the diagnosis of lymphoproliferative disorders. Mod Pathol 2000; 13:(12)1269-79.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Societt/European Respiratory Society International Multidiscplinary Classification os Lung Adenocarcinoma. J Thoracic Oncology 2011; 6(2):244-85.

World Health Organization (WHO). USCAP 2012 companion meeting, Vancouver, Canada. Lung cancer molecular testing. Histological typing of lung tumors. 3. ed. Geneva: WHO, 1999.

World Health Organization (WHO). Histological typing of lung tumors. 4. ed. Geneva: WHO, 2004.

Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer: geographical distribuition and secular trends. J Thoracic Oncol 2008; 3(8):819-31.

-Manual de Laudos.indb 180 22/10/13 2:11 PM

9

LINFOMA DE HODGKIN

José Carlos Oliveira de Morais
Maria Cláudia Nogueira Zerbini

I. Identificação

II. Resumo clínico

☐ Biópsia diagnóstica
☐ Análise de possível recorrência

Linfadenopatia
☐ Única ☐ Localizada ☐ Disseminada
Especificar local _____

Massa tumoral
☐ Sim ☐ Não
Especificar local _____

Comprometimento mediastínico
☐ Sim ☐ Não
Tamanho aproximado _____ cm

Hepatomegalia
☐ Sim ☐ Não

Esplenomegalia
☐ Sim ☐ Não

Hemograma
Hemoglobina _____ g/L Linfócitos _____
Leucócitos _____ mm^3 Plaquetas _____ mm^3
Outros dados _____

Sintomas constitucionais
☐ Não

-Manual de Laudos.indb 181 22/10/13 2:11 PM

☐ Sim

☐ Febre (> 38°C) ☐ Sudorese noturna

☐ Perda de peso (> 10% do peso nos últimos 6 meses)

☐ Outro (especificar)_____

Antecedentes possivelmente relacionados à patogênese de linfomas

☐ Infecção pelo HIV ☐ Infecção pelo *Helicobacter pylori*

☐ Infecção pelo HTLV-1 ☐ Infecção pelo HHV-8

☐ Infecção pelo EBV ☐ Infecção por hepatite C

☐ Doença imune _____

☐ Outros (especificar)_____

Tempo de duração da doença _____ meses ou anos

Quando da análise de possível recorrência

☐ Tempo de doença _____ meses

☐ Tempo livre de doença _____ meses

Terapia utilizada

☐ Radioterapia (quantificar) _____

☐ Quimioterapia (especificar) _____

Tipo histológico (diagnóstico prévio – quando da análise de recorrência)

☐ Predominância linfocitária

☐ Sem áreas difusas ☐ Com áreas difusas

☐ Esclerose nodular

☐ Grau I ☐ Grau II

☐ Celularidade mista

☐ Clássico, rico em linfócitos

☐ Depleção linfocitária

☐ Fibrose difusa ☐ Reticular

☐ Outro (especificar)_____

Estádio ao diagnóstico (ver item "X. Apêndice)

☐ I ☐ IV ☐ E

☐ II ☐ A ☐ S

☐ III ☐ B ☐ Ignorado

III. Procedimento cirúrgico

Local da biópsia _____

Tipo de biópsia

☐ Excisional, linfonodo único

☐ Excisional, linfonodos coalescentes

☐ Incisional, massa tumoral

-Manual de Laudos.indb 182 22/10/13 2:11 PM

☐ Linfonodo-satélite
☐ Outro (especificar)_____

IV. Exame macroscópico

Tamanho da peça _____ × _____ × _____ cm

Enviado

☐ Intacto ☐ A fresco
☐ Não intacto ☐ Em fixador (especificar) _____

Consistência

☐ Amolecida ☐ Fibrosa
☐ Elástica ☐ Pétrea

Superfície externa

☐ Regular/intacta ☐ Irregular

Superfície externa

☐ Regular/intacta ☐ Irregular

Coloração

☐ Homogênea ☐ Heterogênea
☐ Descrever _____

Superfície de corte

☐ Difusa ☐ Sarcomatosa
☐ Nodular ☐ Necrótica
☐ Fibrótica ☐ Hemorrágica
☐ Outra (especificar)_____

Fixação no laboratório

☐ Formalina a 10% tamponada
☐ Outra (especificar)_____

Material congelado

☐ Sim ☐ Não

Preparado citológico (*imprint* ou *rasprint*)

☐ Sim ☐ Não

Documentação fotográfica

☐ Sim ☐ Não

Radiografia

☐ Sim ☐ Não

Estudos especiais

☐ Microbiológico
☐ Citometria de fluxo
☐ Estudo molecular (especificar)_____

-Manual de Laudos.indb 183 22/10/13 2:11 PM

☐ Outro (especificar)_____

☐ Principais resultados _____

V. Exame microscópico

Cápsula

☐ Normal
☐ Espessada
☐ Espessada com septos
☐ Infiltrada

Padrão arquitetural

☐ Mantido
☐ Parcialmente alterado
☐ Totalmente alterado

Arranjo da proliferação

☐ Difusa
☐ Nodular, com pequenos nódulos
☐ Nodular, com nódulos grandes
☐ Nodular e difusa
☐ Esboçando nodularidade
☐ Imprecisa

Fibrose

☐ Ausente
☐ Traves finas e incompletas
☐ Traves completas delimitando nódulos
☐ Traves irregulares
☐ Fibrose intersticial

Vascularização

☐ Pouco evidente
☐ Muita proliferação vascular

Necrose

☐ Ausente
☐ Pequeno(s) foco(s)
☐ Áreas extensas

Fundo celular (R: raros; P: pequena quantidade; M: moderada quantidade; N: numerosos)

☐ Linfócitos
☐ Plasmócitos
☐ Histiócitos
☐ Neutrófilos
☐ Eosinófilos
☐ Granulomas
☐ Células estromais

Células neoplásicas (A: ausentes; R: raras; P: pequena quantidade; M: moderada quantidade; N: numerosos)

-Manual de Laudos.indb 184 22/10/13 2:11 PM

☐ Células L&H
☐ Clássicas
☐ Mononucleadas
☐ Mumificadas
☐ Bizarras
☐ Lacunares

Distribuição das células neoplásicas

☐ Sinusal
☐ Cortical
☐ Interfolicular
☐ Difusa
☐ Irregular

Outros achados relevantes (calcificação, etc.) _____

Classificação histológica (OMS, ver item "X Apêndice")

☐ Linfoma de Hodgkin, predominância linfocitária nodular
☐ Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular
  ☐ Grau I
  ☐ Grau II
☐ Linfoma de Hodgkin clássico, celularidade mista
☐ Linfoma de Hodgkin clássico, rico em linfócitos
☐ Linfoma de Hodgkin clássico, depleção linfocitária
  ☐ Fibrose difusa
  ☐ Reticular
☐ Linfoma de Hodgkin clássico, inclassificável

Quando mais de um linfonodo for enviado, anotar topografia e número de linfonodos acometidos pelo linfoma _____

VI. Estádio (ver item "X. Apêndice")

Medula óssea

☐ Positiva ☐ Negativa ☐ Não avaliada

Fígado

☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não avaliado

Baço

☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não avaliado

Outras topografias (especificar)_____

VII. Técnica imuno-histoquímica

Os seguintes marcadores devem ser utilizados, mencionando-se no resultado se a positividade é nas células neoplásicas ou nas células de fundo: CD20, CD3, CD15, CD30, EBV/LMP1, EBV-EBER, PAX5, OCT2, BOB1, CD57.

Ver Comentário X.4.

-Manual de Laudos.indb 185 22/10/13 2:11 PM

VIII. Diagnóstico final (exemplo)

Biópsia de linfonodo axilar: Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular, grau I.

IX. Patologista responsável

Nome legível _____ Assinatura _____

CRM_____ Data _____/_____/____

X. Apêndice

X.1 Roteiro para o processamento do linfonodo

Preferencialmente, o linfonodo (LN) deve ser retirado por inteiro e enviado imediatamente a fresco para o patologista, evitando-se pinçamento. Embora o tamanho não esteja correlacionado com o envolvimento por neoplasia, se houver LN de vários tamanhos, possíveis de serem retirados, o maior deve ter a preferência. Ao transportar o LN para o serviço de patologia, deve-se ter o cuidado de não ressecá-lo (como ocorre se ele for colocado em gaze). Se o LN for pequeno (< 1 cm), pode ser cortado no maior eixo. Se for maior, secções transversais de 2 a 3 mm de espessura podem ser feitas para o estudo histológico, entre outros. Essas secções devem ser feitas com lâmina afiada e estéril, para evitar contaminações para os estudos microbiológicos e de biologia molecular.

Preparados citológicos (*imprints*) devem ser feitos e processados de duas maneiras: (1) rapidamente secados ao ar; (2) fixados imediatamente em álcool a 95°. Os primeiros podem ser corados com coloração de Giemsa ou de Leishman e fornecem detalhes especiais para o diagnóstico de leucemias não linfoides, linfoma linfoblástico e linfoma de Burkitt. Além do mais, prestam-se a estudos citoquímicos, como esterase ácida, esterase inespecífica, cloroacetatoesterase, peroxidase, coloração Sudan negro e outros. Os fixados em álcool podem ser corados com HE e fornecem bons detalhes para neoplasias não hematológicas.

Quando a suspeita de processo infeccioso for predominante, fragmentos estéreis devem ser enviados em meios de cultura adequados para estudos microbiológicos. O fixador universal, a formalina a 10% de boa qualidade, tamponada, por no máximo 24 horas, resolve a maior parte dos problemas diagnósticos: coloração HE, colorações especiais, boa parte dos marcadores imuno-histoquímicos. Para todos os demais estudos possíveis que podem ser necessários para o diagnóstico de linfoma, como os de biologia molecular, o rápido processamento do material e seu armazenamento em *freezer* a –80°C ou em nitrogênio líquido é crucial. É importante ressaltar que cada laboratório deve ter um protocolo por escrito de processamento dos

-Manual de Laudos.indb 186 22/10/13 2:11 PM

espécimes, que possa ser seguido de forma padronizada. Além disso, a identificação precisa de todos os fragmentos é essencial.

Deve ser ressaltado, que no caso do linfoma de Hodgkin, o diagnóstico anatomopatológico é fundamentado na morfologia ao HE e na confirmação com a técnica imuno-histoquímica. Os exames moleculares (Fish, determinação de clonalidade) não são de utilidade, a não ser em raras situações de diagnóstico diferencial com linfomas não Hodgkin, nas quais esses exames possam eventualmente trazer alguma informação útil.

X.2 Classificação da OMS para os linfomas de Hodgkin

Os linfomas de Hodgkin (LH) são classificados, segundo a OMS (2008), em:

- LH de predominância linfocitária (nodular, com ou sem áreas difusas).
- LH clássico.
- Esclerose nodular (graus I e II).
- Celularidade mista.
- Rico em linfócitos.
- Depleção linfocitária (fibrose difusa ou reticular).

Os critérios para se graduar a esclerose nodular em grau II são:

- Mais de 25% de nódulos com padrão em depleção linfocitária.
- Mais de 25% dos nódulos com proliferação de células de Reed-Sternberg bizarras.
- 75% ou mais de nódulos com proliferação fibro-histiocítica, com células lacunares escassas ou de Hodgkin.
- A forma sincicial está inclusa no grau II.

Se a esclerose nodular não obedecer a nenhum desses critérios, deve ser graduada como grau I. É importante notar que ainda há controvérsias na literatura sobre a relevância da subdivisão da esclerose nodular em graus I e II (ver a seguir).

X.3 Estádio dos linfomas malignos

O estádio de todos os linfomas é feito da seguinte forma (Ann Arbour, American Joint Committee, modificado no Encontro de Costwold):

- Estádio I: envolvimento de um linfonodo ou um grupo regional (I) ou de apenas um sítio extranodal (I_E).
- Estádio II: envolvimento de dois ou mais linfonodos ou grupos regionais do mesmo lado do diafragma (II) ou de um sítio extranodal e seu grupo correspondente de linfonodo de drenagem (II_E). O número de linfonodos envolvidos pode

-Manual de Laudos.indb 187 22/10/13 2:11 PM

ser indicado na forma subscrita (exemplo, II_3); existem evidências de que em uma laparotomia, o acometimento de 4 linfonodos ou mais por LH tem valor prognóstico.

- Estádio III: envolvimento de linfonodos dos dois lados do diafragma (III), que pode estar associado no envolvimento de um órgão extranodal adjacente a um linfonodo (III_E), ou do baço (III_S) ou de ambos (III_{E+S}).
- Estádio IV: doença disseminada, multifocal, envolvendo um ou mais órgãos extranodais com ou sem associação com envolvimento nodal (p. ex., fígado, medula óssea).

Além da ideia de extensão da doença, deve-se associar a informação da presença de sintomas:

- A: sem sintomas.
- B: com sintomas: febre de origem desconhecida acima de 38°C; sudorese noturna profusa, que necessita de troca das roupas de cama; perda inexplicada de mais de 10% do peso nos 6 meses precedentes ao diagnóstico.*

* **Nota:** O prurido isolado não corresponde ao sintoma B, nem intolerância ao álcool, fadiga ou períodos isolados e curtos de febre associados com episódios infecciosos.

X.4 Comentários sobre achados imuno-histoquímicos

Atualmente, é muito importante a confirmação do diagnóstico de LH por imuno-histoquímica. Primeiramente, é relevante diferenciar os LH clássicos da predominância linfocitária nodular, pois esta apresenta comportamento biológico particular. Também é importante diferenciar os LH dos linfomas não Hodgkin (LNH) e, mais raramente, de metástases de carcinomas ou melanomas. Praticamente todos os LH são originários de células linfoides B foliculares (raríssimos casos T). Existe clara distinção entre os LH de predominância linfocitária nodular e os LH clássicos. Os primeiros apresentam células neoplásicas (L&H) **positivas** para CD45, CD20, frequentemente para EMA, enquanto são **negativas** para CD15, CD30 e vírus Epstein-Barr (EBV), seja por imuno-histoquímica (anticorpo anti-LMP1), ou por hibridização *in situ* (sonda de oligonucleotídeo EBER). Os pequenos linfócitos infiltrantes são, na maioria, de imunofenótipo B.

Os LH clássicos apresentam o seguinte perfil de reatividade nas células neoplásicas (Hodgkin e Reed-Sternberg):

- CD30: por definição, deve ser positivo nos LH clássicos. Artefatos técnicos podem ser responsáveis por sua não expressão. Deve-se lembrar que o CD30 não é

-Manual de Laudos.indb 188 22/10/13 2:11 PM

um marcador específico de linhagem ou da neoplasia, podendo ser expresso em imunoblastos B ou T em processos reativos, no LNH de grandes células T/*null* (menos frequentemente, em outros LNH) e no carcinoma embrionário.

- CD15: a literatura refere positividade deste marcador em cerca de 80 a 90% dos LH clássicos. Na experiência dos autores, esta frequência é um pouco mais baixa (58%), o que pode indicar artefato técnico ou variação geográfica. Este marcador também não é específico, sendo expresso em células mieloides normais e neoplásicas e em adenocarcinomas de vários sítios.
- CD45 e EMA: raramente são expressos no LH clássico. Sua utilização em um painel para confirmação de LH clássico só se justifica quando há lençóis de células neoplásicas e não apenas células H-RS esparsas, pois linfócitos que formam rosetas em torno dessas células são positivas para CD45, impedindo a avaliação da real reatividade da célula neoplásica.
- CD20 e outros marcadores linfoides B: embora os LH clássicos sejam neoplasias linfoides B, não costumam expressar estes marcadores. Podem ser positivos nas células H-RS em porcentagens variadas de casos, segundo a literatura. Na experiência dos autores, essa expressão não ultrapassa os 10% dos LH clássicos e geralmente ocorre em intensidades variadas nas células neoplásicas de um mesmo caso, e não em todas elas. Nos casos em que essa expressão é mais pronunciada, há dificuldade em se diferenciar o LH clássico, tanto dos LH de predominância linfocitária nodular quanto dos LNH de grandes células B, especialmente da variante rica em linfócitos T/histiócitos. A avaliação do painel como um todo pode ser de ajuda na interpretação do caso. O CD20 também é útil na detecção de nódulos, em particular nas lesões que parecem difusas no HE.
- CD3 e outros marcadores linfoides T: raramente são positivos nas células H-RS. Este marcador é útil para identificar a formação de rosetas de células T em torno das células L&P do LH de predominância linfocitária. Nos LH clássicos, a maioria dos linfócitos reativos é de imunofenótipo T. Constituem uma exceção os LH clássicos ricos em linfócitos, que apresentam numerosos linfócitos B infiltrantes, simulando um LH de predominância linfocitária (no entanto, os clássicos são CD15 e CD30+).
- LMP1/EBV: a detecção do EBV nas células neoplásicas dos LH clássicos é descrita na literatura como sendo da ordem de 30 a 50%. No Brasil, foi detectado EBV (por imuno-histoquímica ou hibridização *in situ*) em 64% dos casos. Esse achado ajuda a diferenciar os LH clássicos dos LH de predominância linfocitária e dos LNH de grandes células B ou anaplásicos T/*null*, que costumam ser negativos.

-Manual de Laudos.indb 189 22/10/13 2:11 PM

Outros marcadores podem ser incluídos em um painel diagnóstico, dependendo dos diferenciais:

- Com linfoma não Hodgkin de grandes células anaplásicas T/*null*: ALK-1, PAX5.
- Com neoplasias não hematológicas (na forma sincicial do LH): pancitoqueratinas (carcinomas), proteína S100, HMB45 e melan-A (melanoma).
- PAX5: é um fator de transcrição expresso nas células B desde as fases precoces de sua diferenciação ainda na medula óssea. Tem sido acrescentado no painel para o diagnóstico do linfoma de Hodgkin clássico, pois apresenta padrão de expressão nuclear característico de fraca intensidade, quando comparado ao linfócito B reativo. Auxilia também no diagnóstico diferencial com o LNH de grandes células anaplásicas (sempre negativo), particularmente nos casos em que o CD15 for negativo. Convém ressaltar que no LH de predominância linfocitária nodular, o PAX5 também mostra positividade nuclear de fraca intensidade, não sendo útil para diferenciá-lo do LH clássico.
- OCT-2 e BOB1: são fatores de transcrição de células B geralmente expressos nas células L&P do LH de predominância linfocitária e negativos nas células H-RS da forma clássica.
- CD57: a maioria das células L&P é envolta por uma roseta de células CD3 positivas e frequentemente por células CD57 positivas.

X.5 Fatores de prognóstico

O modelo prognóstico utilizado para o linfoma de Hodgkin clássico na categorização de grupos de baixo e alto riscos é centrado em parâmetros clínicos e laboratoriais, considerados indicativos das alterações moleculares subjacentes. O escore prognóstico internacional (*international prognostic score* [IPS]) foi definido como o número de fatores prognósticos adversos presentes no diagnóstico de pacientes com estádios avançados de LHC. O modelo estatístico final definido pelos autores incorporou sete fatores prognósticos independentes entre si, relacionados à menor sobrevida livre de progressão (SLP). São representados por: (1) níveis séricos de albumina menor do que 4 g/dL; (2) hemoglobina menor do que 10,5 g/dL; (3) leucocitose (contagem de pelo menos 15.000/mm^3); (4) linfopenia (contagem menor que 600/mm^3 ou correspondente a menos que 8% do total da série branca ou ambos), refletindo a reação inflamatória associada e a liberação de citocinas; (5) sexo masculino; (6) idade maior ou igual a 45 anos; e (7) estádio IV (de acordo com a classificação de Ann Arbor modificada), refletindo o potencial de disseminação da doença.

Tipo histológico: a predominância linfocitária apresenta-se mais frequentemente no estádio I; quando há recidiva, não compromete o prognóstico. A recidiva nos LH clássicos traduz pior prognóstico. Nos estádios I e II, os tipos de celularida-

-Manual de Laudos.indb 190 22/10/13 2:11 PM

de mista e depleção linfocitária estão associados com pior prognóstico. Em relação à graduação do tipo esclerose nodular em graus I e II, ainda não há consenso sobre o seu valor prognóstico. No estudo dos autores, a subdivisão da EN em graus não se correlacionou com sobrevida, mas apenas com o tempo de história da doença, sendo mais curta no grau II (em que foi demonstrada também maior proliferação celular).

X.6 Diagnósticos diferenciais importantes

X.6.1 Linfoma da zona cinzenta

O diagnóstico de linfoma da zona cinzenta deve ser feito quando houver forte expressão de CD15 em uma área característica de linfoma de grandes células B, expressão forte e difusa de CD20 e/ou outro marcador B, como o CD79a, em caso morfologicamente sugestivo de linfoma de Hodgkin clássico, mas muito rico em células neoplásicas grandes (Tabela 1).

Tabela 1 Perfil habitual dos linfomas de Hodgkin clássico e não Hodgkin B mediastinal.

Marcador	Linfoma de Hodgkin clássico	Linfoma não Hodgkin B mediastinal
CD45	–	++
CD30	+++	+/–
CD15	++ (em 85% dos casos)	–
CD20	–/+ fraco	+++
CD79a	–	+++
PAX5	+ fraco	+++
BOB1 e OCT2 (fatores de transcrição indicativos da maquinária da célula B completa)	Geralmente – (um deles ou ambos)	++
MAL	–/+	Geralmente +
CD23	–/+	Geralmente +

-Manual de Laudos.indb 191 22/10/13 2:11 PM

X.6.2 Linfoma de Hodgkin clássico e linfoma de grandes células anaplásicas T/null CD30+

Tabela 2 Diferença imuno-histoquímica de outros linfomas de Hodgkin e não Hodgkin de grandes células.

Marcador	Linfoma de Hodgkin clássico	Linfoma não Hodgkin de grandes células anaplásicas
CD20	– (+ em ~10 a 15%)[1]	–
PAX5	+[2]	–
Pan-T	–	–/+[3]
CD15	+ (~70 a 80%)	– (Raramente +)
CD30	+	+
EBV	+ (~30 a 60%)[4]	–
CD43	Raramente +	Frequentemente +
EMA	Raramente +	Frequentemente +
BNH9	Raramente +	Frequentemente +
Grânulos citotóxicos	–	+
CD246/ALK	–	+ (~60 a 80%)
Análise molecular	Rearranjo de Ig	Rearranjo de RCT

EBV: vírus Epstein-Barr; EMA: antígeno epitelial de membrana; Ig: imunoglobulinas; RCT: receptor de células T.

[1]: a positividade, quando presente, é heterogênea de célula para célula; [2]: a positividade nuclear é mais fraca nas células de Hodgkin e Reed-Sternberg que nos linfócitos B presentes; [3]: deve-se utilizar amplo espectro de marcadores Pan-T, pois o CD3 é positivo em apenas 25% dos casos; [4]: a frequência da expressão de EBV é maior em países menos desenvolvidos, em indivíduos imunossuprimidos e no tipo de celularidade mista.

X.6.3 Diagnóstico diferencial entre linfoma de grandes células B rico em linfócitos T/histiócitos (LDGCB-rTH) e linfoma de Hodgkin, com predominância linfocitária nodular (LH-pln)

-Manual de Laudos.indb 192 22/10/13 2:11 PM

Tabela 3 Diagnóstico diferencial entre LDGCB-rTH e LH-pln.

Marcador	LDGCB-rTH	LH-pln
Pan-B nas células neoplásicas	+++	+++
BCL-2 nas células neoplásicas	Raramente +	+ (~40%)
Células neoplásicas envoltas em células reticulares dendríticas (CD21 e/ou CD23)[1]	+	-
Pan-B nos pequenos linfócitos	+/–[2]	-[3]
Pan-T nos pequenos linfócitos	–/+	+
Rosetas de linfócitos CD57+	+ (30 a 40%)	Raramente +
CD15	–	–
CD30	–	–
EMA[4]	+	+
EBV	–	–
Pesquisa de rearranjo clonal de Ig nas células neoplásicas[5]	+	+

EMA: antígeno epitelial de membrana; EBV: vírus Epstein-Barr; Ig: imunoglobulinas; +/-: linfócitos B são predominantes; -/+: linfócitos T são menos frequentes que os B, principalmente entre os nódulos de linfócitos B; [1]: este achado independe do fenótipo dos pequenos linfócitos infiltrantes, uma vez que há raros casos de LH-pln com grande número de células T; [2]: os linfócitos B mantêm a nodularidade, mesmo que focalmente; [3]: se houver linfócitos B, são esparsos, sem formação de agregados nodulares; [4]: ambos com 30 a 35% de expressão; [5]: feita por técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) aplicável também em tecidos de parafina.

Bibliografia

Anagnostopoulos I, Hansmann L M, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood 2000; 96:1889-99.

Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP). Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms. Am J Clin Pathol 2003; 119:185-9.

Atayar C, Poppema S. Nodular lymphocyte-predominat Hodgkin's lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW et al. (eds.). Hematopathology. St Louis: Elsevier, 2011.

Boudova L, Torlakovic E, Delabie J, Reimer P, Pfistner B, Wiedenmann S et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histio-

-Manual de Laudos.indb 193 22/10/13 2:11 PM

cyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. Blood 2003; 102:3753-8.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971; 31:1860-1.

Domizio P, Lowe D (eds.). Reporting histopathology sections. London: Chapman & Hall, 1997.

Fend F. Classical Hodgkin's lymphoma. In: Jaffe ES , Harris NL, Vardiman J, Campo E, Arbir DA. (eds.). Hematopathology. St Louis: Elsevier, 2011.

Fraga M, Garcia-Rivero A, Sanchez-Verde L, Forteza J, Piris MA. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. Histopathology 2002; 41:216-29.

Gospodarowicz MK, Specht L, Sutcliffe SB. Hodgkin disease. In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (eds.). Prognostic factors in cancer. Berlin: Springer, 1995.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Hematol J 2000; 13:193-207.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998; 339(21):1506-14.

Hasserjian RP, Ott G, Elenitoba-Johnson GSJ, Balague-Ponz O, de Jong D, de Leval L. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): "Gray zone" lymphomas overlapping with Burkitt lymphoma or classical Hodgkin lymphoma. J Haematopathol 2009; 2:89-95.

Hruban RH, Westra WH, Phelps TH, Isacson C (eds.). Surgical pathology dissection: an illustrated guide. New York: Springer, 1996.

Jaffe ES, Stein H, Swerdlow SH et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. (eds.). WHO Classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. J Clin Oncol 1989; 7: 1630-6.

Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. J Clin Pathol 2002; 55:162-76.

Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, Hsi ED, Kluin P, Natkunam Y et al. Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the Workshop

-Manual de Laudos.indb 194 22/10/13 2:11 PM

of the XIV Meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. J Hematopathol 2009; 2:211-36.
Souza CA, Vassallo J, Lorand-Metze I. Hodgkin's disease in Brazil: a clinicopathologic study (letter). Haematologica 1997; 82:123.
Stein H, Delsol G, Pileri S et al. Classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Sein H et al. (eds.). WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
Vassallo J, Lamant L, Brugieres L, Gaillard F, Campo E, Brousset P et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma: report of 10 cases. Am J Surg Pathol 2006; 30(2):223-9.
Vassallo J, Metze K, Traina F, Souza C A, Lorand-Metze I. Expression of Epstein-Barr virus in classical Hodgkin's lymphomas in Brazilian adult patients. Haematologica 2001; 86:1227-8.
Vassallo J, Metze K, Traina F, Souza C A, Lorand-Metze I. Further remarks on the expresssion of CD20 in classical Hodgkin's lymphomas. Haematologica 2002; 87:(3) ELT17.
Vassallo J, Metze K, Traina F, Souza CA, Lorand-Metze I. The relevance of apoptosis-related proteins in classical Hodgkin's lymphomas. Leuke Lymphoma 2003; 44:483-8.
Zerbini MCN, Soares FA, Morais JC et al. Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfoide de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa. 4. ed. J Bras Patol Med Lab 2011; 47:643-8.

-Manual de Laudos.indb 195 22/10/13 2:11 PM

10

LINFOMA NÃO HODGKIN

Antonio Corrêa Alves
Marco Antonio Dias Filho
Andréa Rodrigues Cordovil Pires

CID-10 (não aplicável em relação à classificação OMS, 2008)

I. Identificação

Número do exame _____
Paciente _____ RG _____
Idade _____ Sexo _____
Etnia _____ Procedência_____
Médico_____
Procedimento cirúrgico _____
Espécime enviado_____
Data da operação _____/_____/_____

II. Resumo clínico

☐ Biópsia diagnóstica
☐ Análise de possível recorrência

Linfadenopatia

☐ Única ☐ Localizada ☐ Disseminada
Especificar local _____

Massa tumoral

☐ Sim ☐ Não
Especificar Local_____

Comprometimento mediastínico

☐ Sim ☐ Não
Tamanho aproximado _____ cm

-Manual de Laudos.indb 196 22/10/13 2:11 PM

Hepatomegalia

☐ Sim ☐ Não

Tamanho _____ cm

Esplenomegalia

☐ Sim ☐ Não

Tamanho _____ cm

Hemograma

☐ Hemoglobina _____ g/L ☐ Linfócitos _____

☐ Leucócitos _____ mm^3 ☐ Plaquetas _____ mm^3

☐ Outros dados_____

Sintomas constitucionais

☐ Não

☐ Sim

☐ Febre (> 38°C) ☐ Sudorese noturna

☐ Perda de peso (> 10% do peso nos últimos 6 meses)

☐ Outros (especificar)_____

Antecedentes possivelmente relacionados à patogênese de linfomas

☐ Infecção pelo HIV ☐ Infecção pelo *Helicobacter pylori*

☐ Infecção pelo HTLV-1 ☐ Infecção pelo HHV-8

☐ Infecção pelo EBV ☐ Infecção por hepatite C

☐ Doença imune _____

☐ Outros (especificar)_____

Tempo de duração da doença _____ meses ou anos

Quando em análise de possível recorrência

☐ Tempo de doença _____ meses

☐ Tempo livre de doença _____ meses

Terapia utilizada

☐ Radioterapia (quantificar) _____

☐ Quimioterapia (especificar) _____

Tipo histológico (diagnóstico prévio – quando em análise de recorrência) _____

_____

Estádio no diagnóstico (ver Comentários X.1)

☐ I	☐ IV	☐ E
☐ II	☐ A	☐ S
☐ III	☐ B	☐ Ignorado

III. Procedimento cirúrgico

Local da biópsia _____

-Manual de Laudos.indb 197 22/10/13 2:11 PM

Tipo de biópsia

- ☐ Excisional, linfonodo único
- ☐ Excisional, linfonodos coalescentes
- ☐ Incisional, massa tumoral
- ☐ Linfonodo-satélite
- ☐ Biópsia por agulha grossa
- ☐ Punção aspirativa por agulha fina
- ☐ Outro (especificar)_____

IV. Exame macroscópico

Tamanho da peça _____ × _____ × _____ cm

Enviado

- ☐ Intacto
- ☐ Não intacto
- ☐ A fresco
- ☐ Em fixador _____

Consistência

- ☐ Amolecida
- ☐ Elástica
- ☐ Fibrosa
- ☐ Pétrea

Superfície externa

- ☐ Regular/intacta
- ☐ Irregular

Superfície interna

- ☐ Regular/intacta
- ☐ Irregular

Coloração

- ☐ Homogênea
- ☐ Heterogênea
- ☐ Descrever _____

Superfície de corte

- ☐ Difusa
- ☐ Nodular
- ☐ Fibrótica
- ☐ Sarcomatosa
- ☐ Necrótica
- ☐ Hemorrágica
- ☐ Outra (especificar)_____

Fixação no laboratório

- ☐ Formalina a 10% tamponada
- ☐ Outra (especificar)_____

Material congelado

- ☐ Sim
- ☐ Não

Preparado citológico (*imprint* ou *rasprint*)

- ☐ Sim
- ☐ Não

Documentação fotográfica

- ☐ Sim
- ☐ Não

-Manual de Laudos.indb 198 22/10/13 2:11 PM

Radiografia

☐ Sim ☐ Não

Estudos especiais

☐ Microbiológico

☐ Microscopia eletrônica

☐ Imuno-histoquímica

☐ Fish. Especificar sonda _____

☐ Imunofenotipagem por citometria de fluxo

☐ Hibridização *in situ* para EBER-EBV

☐ Outros (especificar)_____

☐ Principais resultados _____

V. Exame microscópico

Cápsula

☐ Normal ☐ Espessada com septos

☐ Espessada ☐ Infiltrada

Padrão arquitetural

☐ Mantido ☐ Parcialmente alterado

☐ Totalmente alterado

Arranjo da proliferação

☐ Difusa

☐ Nodular, com pequenos nódulos

☐ Nodular, com nódulos grandes

☐ Nodular e difusa

☐ Esboçando nodularidade

☐ Em padrão da zona do manto

☐ Em padrão da zona marginal

☐ Pseudofolicular

☐ Imprecisa

Fibrose

☐ Ausente

☐ Traves finas e incompletas

☐ Traves completas delimitando nódulos

☐ Traves irregulares

☐ Fibrose intersticial

Vascularização

☐ Pouco evidente

☐ Muita proliferação vascular

-Manual de Laudos.indb 199 22/10/13 2:11 PM

Necrose

☐ Ausente

☐ Pequeno(s) foco(s)

☐ Áreas extensas

Fundo celular (R = raros; P = pequena quantidade; M = moderada quantidade; N = numerosos)

☐ Linfócitos pequenos ☐ Histiócitos

☐ Células linfoides grandes ☐ Neutrófilos

☐ Células linfoides médias ☐ Eosinófilos

☐ Células clivadas ☐ Granulomas

☐ Células cerebriformes ☐ Células bizarras

☐ Plasmócitos ☐ Células estromais

☐ Inclusões nucleares positivas com PAS com diástase

Figuras de mitoses

☐ Raras ☐ Número moderado

☐ Frequentes

Distribuição das células neoplásicas

☐ Sinusal ☐ Interfolicular

☐ Cortical ☐ Difusa

☐ Irregular

Padrão do retículo _____

Outros achados relevantes (calcificação, necrose, etc.) _____

Classificação histológica (OMS, 2008, ver item "IX. Comentários")

☐ Linfoma não Hogkin, inclassificável

Quando mais de um linfonodo for enviado, anotar topografia e número de linfonodos acometidos pelo linfoma _____

VI. Estádio (ver item "IX. Comentários")

Medula óssea

☐ Positiva ☐ Negativa

☐ Não avaliada

Fígado

☐ Positivo ☐ Negativo

☐ Não avaliado

Baço

☐ Positivo ☐ Negativo

☐ Não avaliado

Outras topografias (especificar)_____

-Manual de Laudos.indb 200 22/10/13 2:11 PM

VII. Imuno-histoquímica (ver item "IX.3")

Na Tabela 1, estão relacionados os anticorpos mais frequentemente utilizados para a classificação dos linfomas.

Tabela 1 Anticorpos primários mais frequentemente utilizados para a classificação dos linfomas e das neoplasias hematopoéticas.

Antígeno	Clone	Expressão celular relevante
CD1a	O10	Célula T tímica imatura, CL
CD2	AB75	Célula T, célula NK
CD3	PS1	Célula T, célula NK
CD4	IF6	Célula T auxiliadora e histiócitos/ monócitos
CD5	4C7	Célula T madura
CD7	272	Célula T imatura e madura, célula NK
CD8	C8/144B	Célula T citotóxica
CD10	56C6	Célula B-CG, T-CG, CPL e granulócitos
CD15	MMA	Granulócitos, monócitos, CH
CD20	L26	Célula B madura, exceto o plasmócito
CD21	2G9	CFD, subgrupo de células B
CD23	IBI2	CFD, subgrupo de células B
CD30	BerH2	Células B/T ativadas, CH
CD43	MT1	Células T e mieloides
CD45RB	PD7/26	Pan-leucocitário
CD56	123C3	Células NK/T/mieloma múltiplo
CD68R	PGM-1	Monócitos/macrófagos, CL
CD79a	JCB117	Célula B, plasmócitos
CD99	HO361.1	Células precursoras
CD117	c-kit	Célula progenitora, promielócitos, mastócitos
CD138	MI15(4)	Plasmócito
ALK1	ALK1(2)	Linfoma de grandes células anaplásicas
BCL-2	124(3)	Subgrupo de linfócitos
BCL-6	LN22	CG, célula B ativada, célula T-CG
Ciclina D1	SP4	Plasmocitoma, linfoma de células do manto

(continua)

-Manual de Laudos.indb 201 22/10/13 2:11 PM

Tabela 1 Anticorpos primários mais frequentemente utilizados para a classificação dos linfomas e das neoplasias hematopoéticas. *(continuação)*

Antígeno	Clone	Expressão celular relevante
DBA44	DBA44	Células cabeludas, subgrupos de células B
Granzima B	GrB-7	Célula T citotóxica
Lisozima	Policlonal	Monócitos/histiócitos, granulócitos
MUM-1	MUM-1p	Plasmócitos, células B pós-CG
Mieloperoxidase	MPO-7	Linhagem granulocítica
PAX5	1EW	Linfócitos B maduros e CPL-B, CH (fraco)
TdT	Policlonal	Células B/T imaturas
TIA-1	2G9	Célula T citotóxica
VS38c	VS38c	Plasmócito
Kappa	R10-21-F3	Cadeia leve da imunoglobulina
Lambda	N10/2	Cadeia leve da imunoglobulina
IgG/IgG4	Policlonal/HP6025	Doença esclerosante relacionada à IgG4
IgA	NIF2	IgA
IgM	R1/69	IgM
IgD	Policlonal	IgD
TCRab	BA3	Célula T
TCRgd	g3.20	Célula T
CXCL13	Policlonal	Célula T-CG
CD123	6H6	Célula plasmocitoide dendrítica e seus tumores

CG: centro germinativo; CL: células de Langerhans; NK: *natural killers;* CH: célula de Hodgkin; CFD: célula folicular dendrítica; CPL: célula precursora linfoide; Ig: imunoglobulina.

VIII. Diagnóstico final dos linfomas não Hodgkin

Os linfomas não Hodgkin devem ser relacionados de acordo com a classificação da OMS (2008) e incorporar os resultados imuno-histoquímicos ao laudo histopatológico. No entanto, em casos de urgências diagnósticas, ou se o laboratório não possuir imuno-histoquímica, deve-se redigir um laudo provisório indicando a necessidade de avaliação imuno-histoquímica para complementação diagnóstica. Os linfomas/leucemias linfoblásticos e linfoma de Burkitt são urgências oncológicas e qualquer atraso pode ser prejudicial ao paciente (*imprints* citológicos de material a fresco podem ajudar nessas ocasiões).

-Manual de Laudos.indb 202 22/10/13 2:11 PM

VIII.1 Exemplo de laudo anatomopatológico

Informes clínicos: linfadenopatia generalizada e esplenomegalia.

Material: linfonodo cervical.

Macroscopia: recebido em formalina tamponada, espécime cirúrgico constituído por um linfonodo de 2,5 × 2 × 1,5 cm mostrando superfície de corte pardacenta e homogênea. Todo o material incluído em dois blocos.

Microscopia: cortes histológicos de linfonodo cervical mostrando arquitetura geral completamente desorganizada pela proliferação ora difusa, ora vagamente nodular constituída por pequenos linfócitos clivados de contornos arredondados, com citoplasma escasso, cromatina densa e sem nucléolos visíveis. Presença de histiócitos epitelioides e células foliculares dendríticas dispersas, além de hialinização focal nas vênulas de endotélio alto. Os achados sugerem linfoma não Hodgkin de pequenas células, sendo indicado o estudo imuno-histoquímico para definição.

Imuno-histoquímica:

- CD20: positivo difusamente na membrana das células neoplásicas.
- CD3: revela linfócitos T reacionais dispersos.
- CD5: presença de coexpressão anômala nas células B neoplásicas.
- Ciclina D1: positividade intensa nuclear nas células neoplásicas.
- CD23: negativo nas células neoplásicas.
- CD10: negativo nas células neoplásicas.
- BCL-6: negativo nas células neoplásicas.
- Ki-67: índice proliferativo de 35% nas células neoplásicas.

Diagnóstico: linfoma de células do manto clássico (OMS, 2008) com índice proliferativo de 35%.

Patologista responsável _____

Nome legível _____ Assinatura _____

CRM _____ Data _____/_____/_____

IX. Comentários

IX.1 Roteiro para o processamento do linfonodo

Preferencialmente, o linfonodo (LN) deve ser retirado por inteiro e enviado imediatamente a fresco para o patologista, evitando-se pinçamento. Embora o tamanho não esteja correlacionado com o envolvimento por neoplasia, se houver LN de vários tamanhos, possíveis de serem retirados, o maior deve ser amostrado. Ao transportar o LN para o serviço de patologia, deve-se ter o cuidado de evitar o ressecamento (como ocorre se ele for colocado em gaze). Se o LN for pequeno (< 1 cm), pode ser

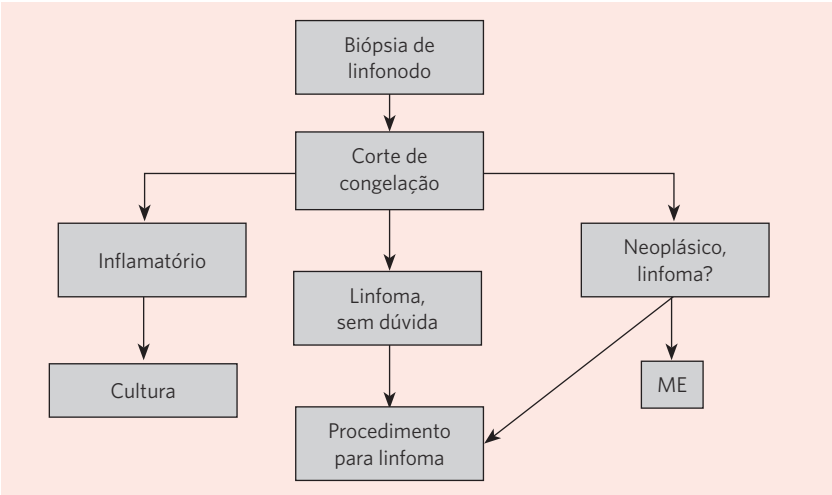
-Manual de Laudos.indb 203 22/10/13 2:11 PM

cortado no maior eixo. Se for maior, secções transversais de 2 a 3 mm de espessura podem ser feitas para o estudo histológico, entre outros (Figuras 1 a 3). Essas secções devem ser feitas com lâmina afiada e estéril, para evitar contaminações para os estudos microbiológicos e de biologia molecular.

Preparados citológicos devem ser feitos e secados ao ar. Estes podem ser corados com coloração de Giemsa ou Leishman e fornecem detalhes especiais para o diagnóstico de leucemias não linfoides, linfoma linfoblástico e linfoma de Burkitt. Além do mais, prestam-se a estudos citoquímicos, como esterase ácida, esterase inespecífica, cloroacetatoesterase, peroxidase, coloração Sudan negro e outros. Esfregaços citológicos fixados em álcool podem ser corados pelo HE e podem demonstrar detalhes morfológicos para neoplasias não hematológicas.

Quando a suspeita de processo infeccioso for predominante, fragmentos estéreis devem ser enviados em meios de cultura adequados para estudos microbiológicos. O fixador universal, a formalina a 10%, de boa qualidade, por no máximo 24 horas, resolve a maior parte dos problemas diagnósticos: coloração HE, colorações especiais e a maioria dos marcadores imuno-histoquímicos. Para certos antígenos, outros fixadores, como o Bouin, podem ser mais úteis. Para todos os demais estudos possíveis, necessários para o diagnóstico de linfoma (Figuras 1 a 3), como os de biologia molecular, o rápido processamento do material e seu armazenamento em OCT a –80°C ou em nitrogênio líquido é crucial. É importante ressaltar que cada laboratório deve ter um protocolo por escrito de processamento desses espécimes, que possa ser seguido de forma padronizada. Além disso, a identificação precisa de todos os fragmentos é essencial.

Figura 1 Procedimento para biópsia de linfonodo.



ME: microscopia eletrônica.

-Manual de Laudos.indb 204 22/10/13 2:11 PM

Figura 2 Procedimento para o processamento do linfonodo.

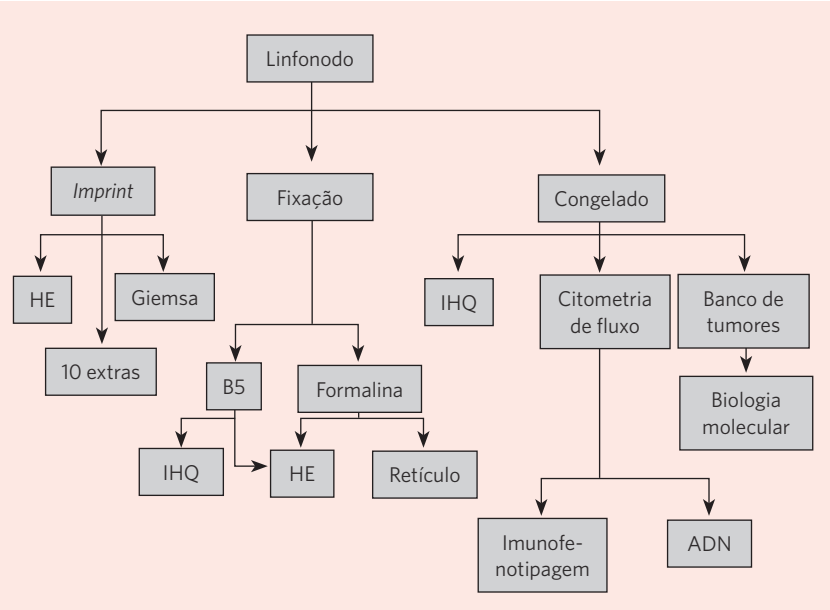
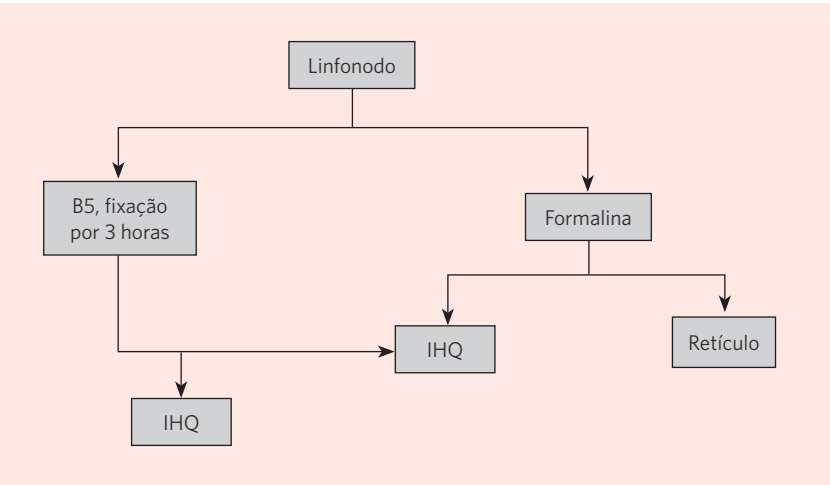


Figura 3 Procedimento para os linfonodos que chegam ao laboratório.



-Manual de Laudos.indb 205 22/10/13 2:11 PM

IX.2 Classificação da OMS (2008) para os linfomas não Hodgkin

Os linfomas não Hodgkin (LNH) são classificados, segundo a OMS (2008), em (assinaladas em itálico as formas provisórias e entre colchetes os códigos CID-O):

I. Neoplasias de células linfoides precursoras
   1. Leucemia/linfoma linfoblástico B (LLL-B)
      a. Leucemia/linfoma linfoblástico B, SOE [9811/3]
      b. Leucemia/linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes
         I. Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1* [9812/3]
         II. Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(v;11q23); *MLL* rearranjado [9813/3]
         III. Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(12;21)(p13;q22); *TEL--AML1(ETV6-RUNX1)* [9814/3]
         IV. Leucemia/linfoma linfoblástico B com hiperdiploidia [9815/3]
         V. Leucemia/linfoma linfoblástico B com hipodiploidia [9816/3]
         VI. Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(5;14)(q31;q32); *IL3/IGH* [9817/3]
         VII. Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(1;19)(q23p13.3); *E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)* [9813/3]
   2. Leucemia/linfoma linfoblástico T (LLL-T) [9837/3]

II. Neoplasias de células linfoides B maduras
   1. Leucemia linfoide crônica/linfoma linfocítico (LLC/LL) [9823/3]
   2. Leucemia pró-linfocítica B (LP-B) [9833/3]
   3. Linfoma B da zona marginal esplênica (LZME) [9689/3]
   4. Tricoleucemia (TRL) [9940/3]
   5. Linfoma/leucemia esplênica de células B, inclassificável [9591/3]
      a. Linfoma esplênico difuso de polpa vermelha, com linfócitos B pequenos [9591/3]
      b. Tricoleucemia-variante (TRL-V) [9591/3]
   6. Linfoma linfoplasmocítico (LLPL) [9671/3]
      a. Macroglobulinemia de Waldeström (MW) [9761/3]
   7. Doenças da cadeia pesada (DCP) [9762/3]
      a. Doença da cadeia pesada alfa [9762/3]
      b. Doença da cadeia pesada gama [9762/3]
      c. Doença da cadeia pesada Mu [9762/3]
   8. Mieloma múltiplo (MM) [9732/3]

-Manual de Laudos.indb 206 22/10/13 2:11 PM

9. Plasmocitoma solitário do osso [9731/3]
10. Plasmocitoma extraósseo [9734/3]
11. Linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfoide associado à mucosa (linfoma Malt) [8688/3]
12. Linfoma da zona marginal nodal (LZMN) [9699/3]
    a. Linfoma da zona marginal nodal pediátrico (LZMN-P) [9699/3]
13. Linfoma folicular (LF) [9690/3]
    a. Linfoma folicular pediátrico (LF-P) [9690/3]
14. Linfoma centrofolicular primário da pele (LF-Pele) [9597/3]
15. Linfoma de células do manto (LCM) [9673/3]
16. Linfoma difuso de grandes células B, SOE (LDGCB, SOE) [9680/3]
    a. Linfoma de grandes células B, rico em células T e em histiócitos (LGCB-RTH) [9688/3]
    b. Linfoma difuso de grandes células B do SNC (LDGCB-SNC) [9680/3]
    c. Linfoma difuso de grandes células B da pele, tipo "da perna" (LDGCB-perna) [9680/3]
    d. Linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo do idoso (LDGCB-EBV+ idoso) [9680/3]
17. Linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica (LD-GCB-IC) [9680/3]
18. Granulomatose linfomatoide (GL) [9766/1]
19. Linfoma de grandes células B do mediastino (tímico) (LGCB-Med) [9679/3]
20. Linfoma de grandes células B intravascular (LGCB-IV) [9712/3]
21. Linfoma de grandes células B ALK-positivo (LGCB-ALK+) [9737/3]
22. Linfoma plasmoblástico (LPb) [9735/3]
23. Linfoma de grandes células B com origem na doença de Castleman multicêntrica associada ao HHV-8 (LGCB/DCM-HHV8+) [9738/3]
24. Linfoma primário de efusões (LPE) [9678/3]
25. Linfoma de Burkitt (LB) [9687/3]
26. Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre o LD-GCB e o linfoma de Burkitt (LBI-LDGCB/LB) [9680/3]
27. Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre o LD-GCB e o linfoma de Hodgkin (LBI-LDGCB/LH) [9596/3]

III. Neoplasias de células T e NK maduras
1. Leucemia pró-linfocítica de células T (LPL-T) [9834/3]
2. Leucemia linfocítica de células T granulares grandes (LLTGG) [9831/3]
    a. Doença linfoproliferativa crônica de células NK (DLPC-NK) [9831/3]

-Manual de Laudos.indb 207 22/10/13 2:11 PM

3. Leucemia agressiva de células NK (LA-NK) [9948/3]
4. Doença linfoproliferativa sistêmica de células T EBV+ pediátrica (DLPST--EBV+I) [9724/3]
5. Linfoma *hydroa vacciniforme*-símile (LHV) [9725/3]
6. Leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) [9827/3]
7. Linfoma de células NK/T, tipo nasal (LNK/T-nasal) [9719/3]
8. Linfoma de células T associado à enteropatia (LT-E) [9717/3]
9. Linfoma de células T hepatoesplênico (LT-HE) [9716/3]
10. Linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile (LT-SPS) [9708/3]
11. Micose fungoide (MF) [9700/3]
12. Síndrome de Sézary (SS) [9701/3]
13. Doenças linfoproliferativas de células T CD30 positivas primárias da pele
    a. Papulose linfomatoide (PL) [9718/1]
    b. Linfoma de grandes células anaplásicas primário da pele (LGCA-pele) [9718/3]
14. Linfoma de células T gama-delta primário da pele (LTGD-pele) [9726/3]
15. Linfoma agressivo de células T citotóxicas CD8 positivas, epidermotrópico primário da pele [9709/3]
16. Linfoma de células T pequenas/médias CD4 positivas, primário da pele [9709/3]
17. Linfoma de células T periféricas, SOE (LTP, SOE) [9702/3]
18. Linfoma de células T angioimunoblástico (LTAI) [9705/3]
19. Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK positivo (LGCA-ALK+) [9714/3]
20. Linfoma de grandes células anaplásicas, AL K negativo (LGCA-ALK-) [9702/3]

A classificação da OMS (2008) dos linfomas não é nada mais que uma atualização das classificações REAL (1994) e OMS (2001). A importância dela é que mantém alta (> 85%) a reprodutibilidade diagnóstica entre os patologistas com grande relevância clínica. A base dessa classificação consiste no reconhecimento de entidades distintas, de acordo com suas características clínicas, morfológicas, imunofenotípicas, genéticas e moleculares. Alguns pontos gerais e novidades dessa última classificação merecem destaque:

- Graduação do linfoma folicular: os linfomas foliculares são classificados em grau 1 e 2 de baixo grau (grau 1: 0 a 5 centroblastos por campo de maior aumento, CMA; grau 2: 6 a 15 centroblastos por CMA) e grau 3 (mais do que 15 centro-

-Manual de Laudos.indb 208 22/10/13 2:11 PM

blastos por CMA; 3A – centrócitos presentes; e 3B – grupos sólidos de centroblastos) e nos padrões folicular (> 75% de padrão folicular), folicular e difuso (25 a 75% de padrão folicular), focalmente folicular (< 25%) e difuso (0%). Áreas difusas contendo mais de 15 centroblastos por CGA são diagnosticadas como linfoma difuso de grandes células B com linfoma folicular grau 1, 2, 3A ou 3B.

- Novidades em relação aos linfomas difusos de grandes células B (LDGCB): a identificação por meio do perfil de expressão genética de dois subtipos moleculares principais, célula B de centro germinativo (CGB, melhor prognóstico) e célula B ativada (CBA, pior prognóstico). Uma grande variedade de algoritmos imuno-histoquímicos foi proposta para essa subclassificação, mas com resultados pouco reprodutíveis. O comitê da OMS não recomenda essa subclassificação na prática clínica diária. No entanto, novas estratégias terapêuticas estão sendo desenvolvidas para o tratamento diferenciado e específico para os LDGC-CGB e os LDGC-CBA. Esses avanços acelerarão o surgimento de novas ferramentas que poderão ser usadas como rotina nos laboratórios para distinção entre os dois subtipos.
- Importância do local e outros aspectos clínicos: a nova classificação destaca a importância do local e outros aspectos clínicos para o diagnóstico de certas entidades (p. ex., linfoma de grandes células primário do mediastino, LDGCB primário do sistema nervoso central e LDGCB primário da pele tipo perna). São reconhecidas várias entidades (provisórias ou não) de LDGCB que exibem células infectadas pelo EBV, como LDGCB EBV-positivo do idoso e LDGCB associado à inflamação crônica.
- Linfomas B agressivos: vários tipos de linfomas B agressivos incluídos nessa classificação exibem fenótipo de células B em diferenciação terminal (CD20 e PAX5 negativos e CD38, CD138 e MUM1 positivos) com morfologia imunoblástica e plasmablástica, como linfoma de grandes células B ALK-positivo, linfoma plasmablástico, linfoma primário de efusão relacionado ao HHV8 e linfoma de grandes células B associado à doença de Castleman multicêntrica. Excetuando-se o LGCB ALK+, esses linfomas tendem a acometer indivíduos imunossuprimidos que são frequentemente infectados pelo EBV, HHV8 ou ambos.
- Linfomas de células T: em relação aos linfomas de células T, a nova classificação redefiniu os critérios diagnósticos do linfoma de células T associado à enteropatia (LTAE). Para se diagnosticar LTAE tipo I, há necessidade de evidência clínica, genética ou histológica de doença celíaca. Uma nova variante de LTAE foi introduzida na classificação chamada LTAE tipo II. Esses casos têm características genéticas (amplificação do *MYC*) e imunofenotípicas (CD8+ e CD56+)

-Manual de Laudos.indb 209 22/10/13 2:11 PM

distintas. Essa variante monomórfica pode ocorrer esporadicamente sem estar associada à doença celíaca (aparentemente deve representar uma entidade distinta).

- Linfoma anaplásico de grandes células ALK-positivo (LAGC): é considerado uma entidade distinta. Ocorre principalmente em crianças e jovens e tem prognóstico melhor que o LAGC ALK-negativo, mostra diferenças genéticas e no perfil de expressão genética.
- Categorização do LAGC ALK-negativo: é mais controversa; no entanto, o LAGC ALK-negativo deve ser separado dos outros linfomas de células T periféricos (LCTP), pois mostra sobrevida intermediária entre o LAGC ALK-positivo (prognóstico bom) e o LCTP (prognóstico ruim).
- Lesões iniciais em neoplasias linfoides: a nova classificação reconhece expansões clonais de células linfoides que parecem corresponder a passos iniciais na gênese dos linfomas. Ainda não está claro se essas lesões evoluem, em algum momento, para uma doença clinicamente significativa ou se elas correspondem a proliferações clonais estáveis "benignas" linfoides. Algumas categorias dessas lesões são: linfoma folicular *in situ* e linfoma de células do manto *in situ*. Segundo estudos atuais, não é necessária a realização de estudo imuno-histoquímico com BCL-2 e ciclina D1 nos linfonodos aparentemente reacionais para diagnóstico dessas entidades. A substituição da terminologia dessas lesões para linfoma folicular-símile ou linfoma do manto-símile de significado indeterminado foi proposta recentemente, em razão do comportamento clínico incerto das lesões.
- Linfomas pediátricos: além da localização das lesões, a idade tornou-se fator relevante muito importante para o reconhecimento de novas entidades. Alguns linfomas pediátricos têm características clínicas e patológicas que os diferem dos do adulto. Linfomas foliculares (LF) em crianças tendem a se apresentar como doença localizada nodal ou extranodal e são frequentemente constituídos por grandes células. Embora exibam citologia de alto grau (grau 3), costumam apresentar bom prognóstico com poucas recaídas. Os rearranjos de *BCL6* e a translocação t(14;18) são incomuns. Alguns pacientes têm sobrevida longa apenas com tratamento local. Da mesma forma que os LF pediátricos, os linfomas nodais da zona marginal em crianças mostram doença localizada e são bem controlados com tratamentos locais. Pacientes pediátricos com linfoma folicular ou da zona marginal devem ser diagnosticados e tratados com extremo cuidado, pois essas lesões, assim como os tipos *in situ*, representam eventos muitos iniciais no desenvolvimento dessas neoplasias e com baixo risco de efeitos clínicos.

-Manual de Laudos.indb 210 22/10/13 2:11 PM

- Categorias *borderline* (linfomas da zona cinzenta): *zona cinzenta entre linfoma de Hodgkin e linfoma de grandes células B primário do mediastino.* Nos últimos 20 anos, tem sido observada sobreposição morfológica e imunofenotípica entre alguns linfomas de grandes células B e linfoma de Hodgkin clássico (LHC), particularmente LHC de esclerose nodular e linfoma de grandes células B primário do mediastino (LGCBPM). Estudos de perfil de expressão genética mostraram que as duas entidades possuem assinatura gênica comum indicando proximidade biológica. Vários relatos mostram diagnósticos simultâneos ou sequenciais de LHC e LGCBM no mesmo paciente. Não é de se espantar que existam, portanto, tumores com características morfológicas e imunofenotípicas intermediárias ou transicionais entre essas duas entidades. A classificação da OMS (2008) incorporou essa nova ideia e reconheceu como categoria provisória os linfomas de células B não classificáveis com características intermediárias entre LDGCB e LHC. Esses tumores ocorrem em homens jovens e possuem comportamento mais agressivo que LHC e LGCBPM.
- Zona cinzenta entre linfoma de Burkitt e linfoma difuso de grandes células B: por mais que os critérios diagnósticos para linfoma de Burkitt (LB) e LDGCB tenham sido relativamente bem definidos por muitos anos, patologistas sempre encontraram casos difíceis de diagnosticar que possuíam características intermediárias entre essas duas entidades. Vários nomes já foram dados para esses tumores durante esses anos, como linfoma Burkitt-*like* e linfoma de células B de alto grau. Esses casos *borderline* estão entre os diagnósticos menos reprodutíveis, mesmo entre os patologistas especialistas. Dois estudos de perfil de expressão genética (PEG) em LB mostraram evidências de zona cinzenta verdadeira entre LB e LDGCB. Um estudo encontrou a assinatura molecular de LB em um grupo de casos diagnosticados como LDGCB ou linfomas B de alto grau. Mesmo com essa assinatura molecular, os casos mostravam diferenças clínicas e genéticas em relação aos LB clássicos. Eles acometiam idosos, sem diferenças quanto ao sexo, mostravam cariótipos complexos, incluindo translocações simultâneas t(8;14) e t(14;18) (linfomas *double-hit*). O comportamento clínico era muito agressivo. Do mesmo modo, o segundo estudo de PEG encontrou alguns tumores com perfil de expressão intermediário entre as duas entidades. Esses casos também mostravam cariótipo complexo e translocações do *MYC* com um gene não Ig, características incomuns em LB clássico. A classificação de 2008 coloca esses tumores na categoria dos linfomas de células B não classificáveis com características intermediárias entre LB e LDGCB. São relativamente raros, ocorrem predominantemente em adultos, possuem fenótipo de

-Manual de Laudos.indb 211 22/10/13 2:11 PM

CG (CD20+, CD10+ e BCL6+), translocações do *MYC* (às vezes com gene não Ig) e com elevado índice mitótico semelhante ao LB. No entanto, eles exibem características atípicas para LB, como positividade para BCL2. A maioria desses casos é de linfomas de células B agressivos com translocações *double-hit*. Esses casos sempre necessitam de patologia molecular para definição.

O diagnóstico de LNH deve ser único e enquadrado em uma das entidades da lista da OMS (2008). Se o laboratório não possuir condições técnicas para essa precisão, o patologista deverá passar para o clínico algum resultado parcial, por exemplo, linfoma B ou T, linfoma de células pequenas ou grandes, linfoma com baixo ou alto índice proliferativo. Com esses dados, o clínico poderá avaliar melhor o paciente enquanto aguarda o laudo definitivo. O diagnóstico definitivo de linfoma de baixo ou alto grau deve ser sempre evitado. Desde 1994, com a classificação REAL e depois com as classificações da OMS (2001 e 2008), houve uma mudança de paradigma quando foram reconhecidas entidades que possuem substrato clínico, morfológico, imunológico e genético.

IX.3 Comentários sobre achados imuno-histoquímicos e outras técnicas auxiliares

Atualmente, é muito importante a confirmação dos diagnósticos de LNH por imuno-histoquímica, sendo uma ferramenta indispensável para o diagnóstico correto. A terminologia CD (*clusters of differentiation*) inclui números atribuídos a vários anticorpos/clones que reagem com os mesmos antígenos ou similares expressos em células hematolinfoides. Os números são atribuídos nos International Leukocyte Workshops com terminologia unificada facilitando a comunicação e a comparação de resultados, indo de CD1 até CD247, e alguns números podem ter subtipos, como CD1a, CD1b, CD1c. Os estudos imuno-histoquímicos são particularmente úteis na distinção entre condições reativas e linfomas, distinção entre linfomas e outras neoplasias, classificação dos linfomas, determinação de prognóstico, estadiamento dos linfomas e determinação de alvos para anticorpos terapêuticos, por exemplo, anti-CD20.

Atualmente, quase todos os marcadores linfoides são facilmente demonstráveis em secções de parafina. A imunofenotipagem confiável agora pode ser obtida desde que uma recuperação antigênica eficaz seja realizada e a interpretação da imuno-histoquímica seja utilizada no contexto da morfologia. Particularmente na hematopatologia, deve-se observar se as células de interesse estão realmente coradas, sendo os resultados positivos mais significativos do que os negativos. O padrão de coloração deve ser correto para cada anticorpo em questão, por exemplo: a colora-

-Manual de Laudos.indb 212 22/10/13 2:11 PM

ção de membrana para a maioria dos marcadores de leucócitos; coloração nuclear para a proteína TdT, PAX5, MUM1 e proteína S100; marcação citoplasmática para CD79a. Os marcadores mais importantes a serem utilizados na prática e que costumam funcionar em tecidos fixados e incluídos em parafina estão descritos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 Anticorpos mais úteis para identificar tipos celulares normais e seus respectivos tumores.

Tumores	Anticorpos
Linhagem B	CD20 (reserva: CD79a, PAX5)
Linhagem T	CD3 (reserva: CD45RO ou CD2)
Linhagem NK	CD56
Células mieloides	Mieloperoxidase*
Célula centrofolicular	CD10 (ou BCL-6)
Células da zona do manto	IgD
Célula precursora imatura	TdT
Plasmócito	CD20-, CD138+ (reserva: Oct-2, Bob.1, MUM-1) +
Histiócito	CD68 (PGM1 melhor que KP1 porque não cora as células mieloides), CD163
Células dendríticas foliculares	CD21 (ou coquetel CD21 + CD35, D2-40, CD23, clusterina)
Células de Langerhans	S100, CD1a, langerina

* Subpopulações de histiócitos podem ser positivas para mieloperoxidase.

Tabela 3 Marcadores muito úteis para a classificação dos linfomas (alguns podem não ser expressos na sua célula correspondente normal).

Neoplasia precursora linfoblástica	TdT
"B-CLL/SLL"	CD5, CD23
Linfoma de células do manto	Ciclina D1
Linfoma folicular	CD10 (ou BCL-6)
Linfoma de Burkitt	CD10, BCL-6 e Ki-67 ~100%

(continua)

-Manual de Laudos.indb 213 22/10/13 2:11 PM

Tabela 3 Marcadores muito úteis para a classificação dos linfomas (alguns podem não ser expressos na sua célula correspondente normal). *(continuação)*

Neoplasia de células plasmáticas	CD20-, CD45+/-, CD138+, Oct-2+, Bob.1+, MUM1+
Linfoma de células T angioimunoblástico	CD10, CXCL13, PD-1 redes extrafoliculares de células foliculares dendríticas
Linfoma anaplásico de grandes células	CD30, ALK
Linfoma extranodal de células NK/T	CD56

IX.3.1 Marcador pan-hematolinfoide

- CD45 (antígeno leucocitário comum): positivo em todas as células normais linfoides (linhagens B, T ou NK), exceto os plasmócitos. Útil na distinção de neoplasias indiferenciadas; sua positividade afasta outras neoplasias não hematológicas, como carcinomas, melanoma, sarcomas; podem ser negativos em até metade de alguns tipos de linfoma de grandes células, como o linfoma de grandes células anaplásicas CD30+. As células de Reed-Sternberg (do linfoma de Hodgkin clássico) são CD45-. Se os achados histológicos de HE são de linfoma não Hodgkin, geralmente não é necessário testar CD45: pode-se seguir diretamente para marcadores de linhagem (por exemplo, CD20, CD3).

IX.3.2 Marcadores de linhagem B

- CD20 (geralmente clone L26): muito sensível (> 95% de linfomas de células B são positivos); embora a coloração em LLC-B seja muitas vezes fraca, é um excelente marcador pan-linfoide B; apresenta o inconveniente de não marcar bem precursores B (linfoma/leucemia linfoblástica B) e linfomas com diferenciação plasmocítica (linfoma linfoplasmocítico, plasmocitoma, vários linfomas de grandes células, variante imunoblástica); não marca neoplasias B após tratamento com o anticorpo monoclonal anti-CD20, pode marcar linfoma de Hodgkin clássico.
- CD79a: bom marcador pan-B sensível e bem específico; costuma marcar neoplasias B mais imaturas até com diferenciação plasmocitária; positivo em aproximadamente 50% dos casos de plasmocitoma, pode ser positivo em alguns linfomas/leucemias T-linfoblásticos; pode marcar linfoma de Hodgkin clássico.
- Imunoglobulinas kappa e lambda: a detecção do componente citoplasmático é mais fácil; embora possam ser detectados os componentes de membrana em

-Manual de Laudos.indb 214 22/10/13 2:11 PM

cortes parafinados, sua detecção nesta localização é melhor na citometria de fluxo; a restrição de uma dessas cadeias favorece o diagnóstico de neoplasia (as hiperplasias mostram padrão policlonal, ou seja, expressão de ambas as cadeias leves) e ainda a sua origem linfoide B (já que neoplasias com diferenciação plasmocitária costumam ser CD20-). Não é incomum ver coloração forte do fundo (por causa da presença de Ig nos fluidos do soro que banham os tecidos). A Ig sérica também pode ser absorvida, de maneira inespecífica, pelas células. Assim, a coloração é considerada verdadeira somente nessas situações: apenas coloração da membrana celular, coloração com acentuação em torno da membrana nuclear, coloração predominantemente na zona de Golgi.

- PAX5: fator de transcrição específico de células B (coloração nuclear), também conhecido como BSAP (proteína ativadora específica de células B). Nas células normais, é expresso desde os estágios iniciais de desenvolvimento da célula B até a célula B madura, exceto os plasmócitos, e é quase o equivalente em cortes de parafina do CD19 em termos de expressão nas células B. Praticamente todas as neoplasias de células B, com exceção de plasmocitoma/mieloma, são positivas para PAX5. Linfomas de células T são negativos. As células de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin clássico geralmente apresentam coloração fraca para PAX5, auxiliando no diagnóstico diferencial com linfoma anaplásico de grandes células T/*null-cell* (PAX5-). As aplicações mais importantes são: para determinar a linhagem B de neoplasias linfoblásticas (que muitas vezes são CD20- e CD43+); linfoma de Hodgkin clássico *versus* linfoma anaplásico de grandes células (as células de Reed-Sternberg mostram coloração fraca para PAX5, enquanto o último é negativo); para confirmar a linhagem B de um dado linfoma – suspeito de ser de células B, mas é CD20-.
- Oct-2, Bob.1: novos marcadores de células B, são dois dos vários fatores de transativação. Normalmente são expressos nos núcleos de células B, incluindo os plasmócitos. Em geral, a expressão de Bob.1 nos plasmócitos é mais forte do que Oct-2. Existem duas grandes situações de aplicação destes anticorpos: linfoma de Hodgkin *versus* linfoma de grandes células B (linfoma de grandes células B rico em células T). As células de Reed-Sternberg no linfoma de Hodgkin quase sempre são negativas para Oct-2 e Bob.1, embora raramente um dos dois possa ser expresso. Linfomas de células B quase sempre expressam ambos: se estes forem negativos, o linfoma de Hodgkin clássico é favorecido; se ambos forem positivos, o linfoma de células B é favorecido. Se apenas um deles for positivo, os achados são inconclusivos. O diagnóstico em situações de suspeita de plasmocitoma ocorre quando todos os outros marcadores (como CD138, Ig,

-Manual de Laudos.indb 215 22/10/13 2:11 PM

CD79a) forem negativos. Alguns linfomas de células T podem ser positivos para Oct-2 ou Bob.1, especialmente Bob.1.

- MUM1: marcador de células B do centro germinativo, plasmócitos e células de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin clássico.

IX.3.3 Marcadores de linhagem T

- CD3 citoplasmático: detectado por anticorpo policlonal contra CD3 ou anticorpo monoclonal (tal como PS1), é altamente sensível e específico para a linhagem T. A coloração é mais forte no espaço perinuclear, muitas vezes acentuando as dobraduras nucleares. Atenção, pois os histiócitos podem apresentar coloração citoplasmática fraca, mas não há acentuação perinuclear; histiócitos podem também ingerir CD3 libertado a partir de células T (padrão de coloração granular citoplasmática em ferradura). O CD3 citoplasmático cora mais de 90% dos casos de linfomas de células T ou NK.
- CD3 de superfície: detectado utilizando anticorpos, como Leu4, T3 e OKT3, e requer tecido fresco ou congelado para demonstração. A maioria, mas não todos os linfomas de células T periféricas, é positiva para CD3 de superfície. Linfomas de células NK mostram tipicamente um fenótipo CD3+ citoplasmático e CD3- de superfície. Essa discrepância é explicada pela presença da molécula CD3 incompleta no citoplasma das células NK; o anticorpo de superfície CD3 reage com a molécula completa de CD3.
- CD45RO (p. ex., UCHL1, A6): altamente sensível para a linhagem T; 80 a 90% dos linfomas de células T periféricos são CD45RO+. Alguns linfomas de células T podem ser CD3- CD45RO+. Atentar-se para o fato de os linfomas T linfoblásticos serem frequentemente CD45RO- (enquanto CD43+) e o anticorpo também corar histiócitos e células mieloides, assim como os seus tumores. Casos raros de linfomas de células B (até 5%, predominando nos linfomas de grandes células B) podem ser CD45RO+. De fato, uma subpopulação de células B normais é CD45RO+
- CD43 (p. ex., MT1, Leu22, DFT1): altamente sensível para a linhagem T, mas não muito específico (muitas neoplasias de células B podem ser CD43+), pois também cora histiócitos e células mieloides, bem como os seus tumores. A expressão em células B pode ser *upregulated* em infecção por EBV. A melhor utilidade é para o diagnóstico de linfomas de pequenas células B (procurando pela expressão aberrante nessas células).
- CD4, CD8: estes marcadores para células T auxiliares e supressoras são raramente requisitados para o estudo de linfomas de células T. O linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile é quase sempre CD8+. Na síndrome autoimune

-Manual de Laudos.indb 216 22/10/13 2:11 PM

linfoproliferativa, há o aumento da população de células CD4-CD8- (que também são CD45RO-). Na infecção viral, a proporção de células T CD8+ é aumentada. (nota: distúrbio na proporção de CD4: CD8 não pode ser utilizado para suportar clonalidade em uma proliferação de células T).

- CD2: marcador pan-T sensível e específico. Agora pode ser detectado em secções de parafina. Mais caro do que CD3: utilizá-lo como marcador complementar, quando necessário. A coloração é frequentemente realizada na zona de Golgi e membrana celular.
- CD7: marcador pan-T que se expressa no início de desenvolvimento de células T. Particularmente útil para demonstrar a linhagem T no linfoma linfoblástico, se CD3 for negativo.
- Anticorpos de receptor de células T (TCR): anticorpos contra alfa/beta-TCR (como beta-F1) ou gama/delta-TCR estão disponíveis. Embora o beta-F1 possa ser utilizado em bloco de parafina, nem sempre funciona de forma confiável. O anticorpo para gama/delta-TCR é necessário para o diagnóstico de linfomas de células T gama/delta.
- Marcador recentemente disponível LAT: anticorpo LAT (ligante para ativação de células T) pode ser usado como um marcador pan-T em tecidos embebidos em parafina. LAT é uma proteína integral de membrana que tem um papel-chave na ativação da célula T. O LAT é expresso no início do desenvolvimento das células T, na fase de timócitos (antes da expressão de TdT); também é expresso em células T maduras, sem restrição nas outras subpopulações de células T. Células NK, megacariócitos e mastócitos também são positivos para LAT. Por outro lado, as células B, monócitos e células mieloides são LAT-negativas. Cerca de 97% de todas as neoplasias de células T ou NK são positivas para LAT. Sua aplicação mais útil é na confirmação da linhagem T de neoplasias precursoras linfoblástica ou no linfoma anaplásico de grandes células T, quando outros marcadores de linhagem T forem negativos.

IX.3.4 Marcadores de linhagem NK

- CD56 (p. ex., 123C3): melhor marcador de linfomas de células NK, não é inteiramente específico para os linfomas de NK; alguns linfomas de células T também podem ser positivos, especialmente os que expressam receptores de células T gama/delta. Também é expresso em células não hematolinfoides e seus tumores, como células neurais e células neuroendócrinas. Assim, o diagnóstico de linfoma de células NK deve ser suportado pela expressão de outros marcadores linfoides.
- CD57 (Leu7): não tem muita utilidade (seu valor no diagnóstico de linfoma de Hodgkin nodular de predominância linfocitária é limitado).

-Manual de Laudos.indb 217 22/10/13 2:11 PM

IX.3.5 Outros marcadores úteis para o diagnóstico e a classificação dos linfomas

- CD5: demonstrado em secções de parafina, como NCL-CD5-4C7 ou CD5/54/F6. Normalmente, cora as células T e um pequeno subgrupo de células B. Positivo em "B-CLL/SLL" e linfoma de células do manto, a coloração é frequentemente mais fraca em comparação com as células T reativas ao fundo. Cerca de 10% dos linfomas de grandes células B também são CD5-positivos. A recuperação antigênica eficaz é a chave para o sucesso da coloração com CD5 (alta temperatura; tampão com pH alcalino).
- Ciclina D1: marcador muito útil, positivo em quase todos os linfomas de células do manto. A coloração deve ser nuclear. Os anticorpos eram difíceis de trabalhar no passado: a coloração podia ser fraca e focal, ou mostrava coloração citoplasmática inespecífica sem coloração nuclear específica. A situação mudou e melhorou muito com a chegada dos anticorpos monoclonais de coelho (SP4), cuja coloração nuclear é facilmente detectada. A amígdala normal é um tecido excelente para otimização e resolução de problemas com a coloração com ciclina D1 (coloração nuclear), células endoteliais (algumas células fracamente/moderadamente positivas), histiócitos (algumas células fracamente/moderadamente positivas), células suprabasais no epitélio escamoso estratificado (positividade moderada), células linfoides normais (totalmente negativas). Pode ser positivo (focal e fraco) em mielomas (25%), LLC-B, tricoleucemias e neoplasias não hematológicas.
- SOX-11: marcador recente com expressão nuclear, relacionado a fator de transcrição, indicado para linfoma de células do manto, sendo positivo inclusive em casos de ciclina D1 negativa.
- CD10: é um marcador de células centrofoliculares e agora pode ser detectado fidedignamente em secções de parafina. CD10 é o antígeno comum da leucemia linfoblástica aguda (CALLA), normalmente expresso por células centrofoliculares e células linfoides imaturas. Algumas células estromais fusiformes e todos os neutrófilos também são CD10+ (servindo como controle positivo interno). É positivo nos seguintes tipos de linfoma: linfoma folicular, linfoma de Burkitt, alguns casos de linfoma de grandes células B, linfoma/leucemia B linfoblástica, linfoma de células T angioimunoblástico e linfoma folicular de células T. Pode marcar outras neoplasias, como hepática e renal.
- BCL-6: é um marcador de células centrofoliculares (coloração nuclear), normalmente expresso em células B dos centros germinativos, nas células CD30+ perifoliculares e em subpopulação rara de células T foliculares auxiliares. Entre os linfomas, mostram imunorreatividade para BCL-6: linfoma folicular, alguns ca-

-Manual de Laudos.indb 218 22/10/13 2:11 PM

sos de linfoma de grandes células B, linfoma de Burkitt, alguns casos de linfoma anaplásico de grandes células, linfoma de células T angioimunoblástico, linfoma folicular de células T e as células L&H do linfoma de Hodgkin nodular de predominância linfocitária. A recuperação antigênica induzida pelo calor em tampão de pH alcalino é essencial para a boa coloração.

- CD23: é expresso na maior parte dos casos de leucemia linfocítica crônica de células B/linfoma linfocítico de pequenas células (a coloração pode ser focal e irregular, e pode limitar-se às células maiores). CD23 também cora subpopulações de células dendríticas foliculares.
- CD76/DBA44: marcador de células B, principalmente da tricoleucemia, em que é positivo em mais de 95% dos casos; pode ser positivo em menos de 20% dos demais linfomas B de pequenas células.
- CD34: positivo em cerca de 40% das leucemias mieloides agudas e 70% das leucemias/linfomas linfoblásticos B; podem estar presentes em várias outras neoplasias (vasculares, fusocelulares).
- BCL-2: não é útil na classificação dos linfomas de células B, porque muitos tipos de linfomas diferentes são BCL-2. Só é útil para distinguir entre linfoma folicular (BCL-2+) e hiperplasia folicular reativa (BCL-2-).
- CD138 (sindecan-1): é expresso na membrana celular de plasmócitos, plasmablastos e alguns imunoblastos. Assim, pode ajudar no diagnóstico de plasmocitoma. No entanto, CD138 não é específico para a linhagem hematolinfoide. Um fenótipo "apenas CD138+" não é suficiente para definir o diagnóstico de neoplasia de plasmócitos – deve-se procurar uma positividade para outros marcadores linfoides, como CD45.
- CD21 ou CD35: geralmente utilizados como marcadores de células foliculares dendríticas. As células foliculares dendríticas são proeminentes nos seguintes tipos de linfoma: linfoma folicular (formando *meshworks* nodulares), linfoma de células do manto (dispersos ou *meshworks* nodulares), linfoma de células T angioimunoblástico (*meshworks* extrafoliculares perivasculares), linfoma de Hodgkin nodular de predominância linfocitária (*meshworks* nodulares) e linfoma de Hodgkin clássico nodular rico em linfócitos (*meshworks* nodulares).
- CD30: um marcador para as células linfoides ativadas; algumas células CD30+ são normalmente encontradas na região perifolicular. Existe aumento das células CD30+ nas hiperplasias linfoides reacionais. A coloração deve estar na membrana celular, na zona de Golgi; a coloração citoplasmática pura deve ser considerada inespecífica. É positivo em: linfoma de Hodgkin clássico (células de Reed-Sternberg), linfoma anaplásico de grandes células e alguns

-Manual de Laudos.indb 219 22/10/13 2:11 PM

linfomas de grandes células. O CD30 também é positivo em carcinoma embrionário.

- ALK: anticorpo para a quinase do linfoma anaplásico, por exemplo, ALK1. As células normais (incluindo células linfoides) são todas negativas para ALK, exceto algumas células raras no sistema nervoso central. É expresso nos seguintes tipos de linfoma: (1) linfoma anaplásico de grandes células com translocação cromossômica envolvendo *ALK* (um tipo raro de linfoma de grandes células B, provavelmente plasmablástico) que é CD20-, CD30-, mas muitas vezes IgA+; (2) em parte dos tumores miofibroblásticos inflamatórios; (3) em um grupo de adenocarcinomas pulmonares (tendo nestes relevância prognóstica e terapêutica).
- Marcador de proliferação celular Ki-67/MIB-1: cora todas as células que entraram no ciclo celular e pode ajudar na distinção entre linfoma folicular e hiperplasia folicular reativa (um índice baixo, se encontrado, favorece fortemente o linfoma folicular). Pode auxiliar no diagnóstico de linfoma de Burkitt (aproximadamente 100% de células positivas). Um índice alto de Ki-67 está relacionado com pior prognóstico em linfoma de células do manto e possivelmente nos linfomas foliculares nodais graus 1 e 2.
- TdT (deoxinucleotidil-transferase terminal): positivo nos linfomas/leucemias linfoblásticas B e T em padrão nuclear; necessita de tecidos bem fixados e recuperação antigênica potente para sua utilização; até 15% das leucemias mieloides agudas podem ser positivas. Excluindo-se o timo, praticamente não existem células TdT+, exceto: da amígdala (presentes em pequeno número, especialmente na base), da medula óssea (hematogônias isoladas), de linfonodos em crianças (presentes em pequeno número). Alguns casos de neoplasia blástica de células plasmocitoides dendríticas também são positivos.
- Marcadores citotóxicos (TIA-1, perforina e granzima B): a coloração é granular e citoplasmática e coram células normais NK e um subgrupo de linfócitos T. Linfomas NK e muitos linfomas de células T extranodais são positivos para marcadores citotóxicos.
- CD99: inicialmente descrito para o sarcoma de Ewing/PNET, o CD99 é expresso em cerca de 70% dos linfomas/leucemias linfoblásticas; eventualmente, outros linfomas podem ser positivos para CD99 (grandes e pequenas células B), além de uma gama de neoplasias não hematológicas (sarcomas, meningiomas, tumor fibroso solitário).
- CD68: marcador histiocitário (neoplasias histiocíticas – raras – e leucemia monoblástica).
- Mieloperoxidase: leucemia mieloide aguda (diferencial com linfomas e leucemias linfoides).

-Manual de Laudos.indb 220 22/10/13 2:11 PM

- CD15: marcador para células mieloides normais e neoplásicas e linfoma de Hodgkin clássico.
- Hibridização *in situ* para EBV com a sonda Eber: praticamente todos os linfomas T/NK nasais são positivos para Eber (útil na confirmação diagnóstica); cerca de 70% dos linfomas de Burkitt no Brasil são Eber+, enquanto raramente os linfomas de grandes células B o são (com exceção dos linfomas de imunossuprimidos e idosos, que são frequentemente Eber+); cerca de metade dos linfomas de Hodgkin clássicos é Eber+, enquanto os linfomas não Hodgkin de grandes células anaplásicas CD30+ são Eber-.

X. Considerações finais

X.1 Estádios dos linfomas malignos

Apesar de se considerar que a classificação dos estádios dos linfomas é um atributo do clínico que certamente terá todas as informações necessárias para fazê-la – as quais, na maioria dos casos, faltam ao patologista –, esta é realizada de acordo com o sistema Ann Arbour/American Joint Committee:

- Estádio I: envolvimento de um linfonodo ou um grupo regional (I) ou de apenas um sítio extranodal (I_E).
- Estádio II: envolvimento de dois ou mais linfonodos ou grupos regionais do mesmo lado do diafragma (II) ou de um sítio extranodal e seu correspondente grupo de linfonodo de drenagem (II_E). O número de linfonodos envolvidos pode ser indicado na forma subscrita (exemplo, II_3); existem evidências de que em uma laparotomia, o acometimento de quatro linfonodos ou mais por LH tem valor prognóstico.
- Estádio III: envolvimento de linfonodos dos dois lados do diafragma (III) que pode estar associado ao envolvimento de um órgão extranodal adjacente a um linfonodo (III_E) ou do baço (III_S) ou de ambos (III_{E+S}).
- Estádio IV: doença disseminada, multifocal, envolvendo um ou mais órgãos extranodais com ou sem associação com envolvimento nodal (p. ex., fígado, medula óssea).

Além da ideia de extensão da doença, deve-se associar a informação da presença de sintomas:

- A – sem sintomas.
- B – com sintomas: febre inexplicável acima de 38°C; sudorese noturna profusa, que necessita de troca das roupas de cama; perda inexplicável de mais de 10% do peso nos 6 meses precedentes ao diagnóstico.*

-Manual de Laudos.indb 221 22/10/13 2:11 PM

* **Nota:** o prurido isolado não corresponde ao sintoma B, nem intolerância ao álcool, fadiga ou períodos isolados e curtos de febre associados com episódios infecciosos.

X.2 Fatores de prognóstico

O prognóstico dos LNH varia de acordo com o seu subtipo. Em geral, são fatores importantes:

- Imunofenótipo: em geral, os linfomas T/NK de mesmo grau histológico tendem a apresentar maior frequência de recidivas precoces que os B. Como exceção, pode ser citada a micose fungoide, que é um linfoma T e apresenta clínica indolente. Outra exceção é o linfoma de grandes células anaplásicas T/*null* CD30+, que tem boa sobrevida se tratado adequadamente como linfoma agressivo. Alguns marcadores imuno-histoquímicos também podem ser de valor prognóstico. Por exemplo, a imunoexpressão de ALK1 no linfoma de grandes células anaplásicas T/*null* CD30+ está associada à melhor sobrevida significativa.
- Outros fatores imuno-histoquímicos, como a marcação para o Ki-67 nos linfomas de células do manto e linfomas foliculares graus 1 e 2 histológicos (Ki-67 > 30% indicativo de pior prognóstico) e proteínas relacionadas à apoptose BCL-2 em LDGCB (pior prognóstico), têm sido estudados como fatores independentes de prognóstico.
- Grau histológico: em geral, linfomas de pequenas células e poucas mitoses (baixo grau histológico) tendem a ser indolentes, isto é, apesar de não curáveis, apresentam curso clínico arrastado. Já os de células imaturas, com muitas mitoses, tendem a ser agressivos, embora respondam melhor à terapêutica e possam alcançar a cura. Novamente, há exceções: o linfoma de células do manto, mesmo quando constituído por pequenas células, costuma ter sobrevida pobre, enquanto o linfoma de grandes células anaplásicas T/*null* CD30+ pode ter muito boa sobrevida, se tratado adequadamente.
- Extensão da doença: reflete o estádio, que já foi discutido anteriormente.

Em relação aos linfomas agressivos (geralmente de grandes células B e a maioria dos de imunofenótipo T/NK periféricos), são fatores importantes de mau prognóstico, segundo o International Prognostic Index (IPI):

- Idade igual ou superior a 60 anos.
- Estádio III ou IV.
- Número de sítios extranodais acometidos maior que 1.

-Manual de Laudos.indb 222 22/10/13 2:11 PM

- Mau estado clínico do paciente (*status performance* maior ou igual a 2).
- LDH (desidrogenase lática) sérica elevada.

Se a cada um desses critérios for atribuído um ponto, será obtida uma escala de prognóstico: baixo (0 ou 1 ponto), baixo intermediário (2), alto intermediário (3) e alto (4 ou 5).

X.3 Genética molecular

Atualmente, os estudos de genética molecular estão tendo cada vez mais importância no diagnóstico dos linfomas, transgredindo o campo das pesquisas e adentrando a rotina da prática diária. Tem importância em relação à determinação de tipos específicos de linfomas, linhagens celulares e no reconhecimento das categorias *borderline*.

Bibliografia

Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP). Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms. Am J Clin Pathol 2003; 119:185-9.

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117:5019-32.

Chan JKC. Tumors of the lymphoreticular system, including spleen and thymus. In: Fletcher CDM (ed.). Diagnostic histopathology of tumors. 3. ed. Churchill Livingstone; 2007.

Chu PG, Chang KL, Arber DA, Weiss LM. Immunophenotyping of hematopoietic neoplasms. Seminars in Diagnostic Pathology 2000; 17:236-56.

Domizio P, Lowe D (eds.). Reporting histopathology sections. London: Chapman & Hall, 1997.

Hussong JW, Arber DA, Bradley KT, Brown MS, Chang CC, de Baca ME et al; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Non-Hodgkin Lymphoma/Lymphoid Neoplasms. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(6):e40-7.

Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Campos E, Arber DA. (eds.). Hematopathology. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011.

Soares FA, Vassalo J. Linfoma não Hodgkin. In: Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M, Neto RA (eds.). Manual de padronização de laudos histopatológicos/Sociedade Brasileira de Patologia. 3. ed. São Paulo: Reichmann, 2005.

-Manual de Laudos.indb 223 22/10/13 2:11 PM

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. (eds.). World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
Zerbini MCN, Soares FA, Morais JC et al. Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa. 4. ed. J Bras Patol Med Lab 2011; 47:643-8.

-Manual de Laudos.indb 224 22/10/13 2:11 PM

11

BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA

Maura Moscardi Bacchi
Andréa Rodrigues Cordovil Pires
Ívison Xavier Duarte

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 História clínica

- ☐ Diagnóstico anterior_____
- ☐ Tratamento atual ou prévio (QT, RT, TMO, exposição a mielotóxicos)_____
- ☐ Esplenomegalia
- ☐ Sintomas (especificar)_____
- ☐ Adenopatias; se sim, quais cadeias _____

II.2 Dados laboratoriais (especificar)

- ☐ Hemograma _____
- ☐ Mielograma_____
- ☐ Eletroforese de proteínas (pico monoclonal) _____
- ☐ Provas de hemólise_____
- ☐ Beta-2-microglobulina sérica _____

II.3 Motivo da biópsia

- ☐ Bicitopenia/pancitopenia
- ☐ Reação leucoeritroblástica em sangue periférico
- ☐ Estadiamento
- ☐ Pesquisa de sítio primário (mielopatia metastática)
- ☐ Investigação de esplenomegalia

-Manual de Laudos.indb 225 22/10/13 2:11 PM

☐ Investigação de febre de origem indeterminada
☐ Imunofenotipagem de leucemia aguda
☐ Suspeita de amiloidose
☐ Doença de depósito
☐ Aspirado seco
☐ Outro (especificar)_____

II.4 Exames de imagem

☐ Lesões osteolíticas
☐ TC/RM/cintilografia/PETscan (especificar)_____
Outro(s) exame(s) (especificar) _____

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Tipo de amostra

☐ Coágulo do aspirado ☐ Biópsia

III.2 Sítio de coleta do aspirado

☐ Crista ilíaca posterior
☐ Esterno
☐ Crista ilíaca anterior
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não referido

III.3 Sítio de coleta da biópsia

☐ Crista ilíaca posterior
☐ Crista ilíaca anterior
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não referido

IV. Exame macroscópico

IV.1 Coágulo do aspirado

☐ Não fixado
☐ Fixado (especificar fixador) _____
☐ Espécime fluido/dissolvido
☐ Coágulo bem formado
☐ Dimensões _____ × _____ × _____ cm

-Manual de Laudos.indb 226 22/10/13 2:11 PM

IV.2 Biópsia

☐ Não fixada

☐ Fixada (especificar fixador) _____

☐ Consistência

☐ Dimensões _____ × _____ cm

Modelo de relatório macroscópico: recebido fixado em formalina, em _____ frasco(s), os seguintes materiais:

☐ aspirado de medula óssea: 1 fragmento, de forma _____, cor _____, consistência_____, medindo _____, × _____ × _____ cm

☐ biópsia de medula óssea: fragmentos cilíndricos, de cor _____, consistência _____, medindo, em conjunto, _____ × _____ cm.

Todo o material foi submetido ao exame microscópico.

V. Exame microscópico

V.1 Coágulo do aspirado

Adequação do espécime (ver comentário VIII.1)

☐ Satisfatório para avaliação

☐ Insatisfatório para avaliação (especificar motivos) _____

Dados celulares quantitativos gerais

☐ Celularidade medular para a idade (ver comentário VIII.3)

☐ Normocelular ☐ Hipercelular ☐ Hipocelular

☐ Relação granulócitos/eritrócitos (RGE)

Dados celulares quantitativos e morfológicos por série

☐ Série granulocítica: celularidade e características morfológicas (retardo de maturação, eosinofilia, polilobocitose)

☐ Série eritroide: celularidade e características morfológicas (normoblastos, microeritroblastose, megaloblastose, hemofagocitose)

☐ Série megacariocítica: celularidade e características morfológicas (formas pequenas, núcleos hipolobados, formação de agregados, emperipolese)

☐ Outras células: macrófagos, linfócitos, plasmócitos, células não hematopoéticas (infiltração neoplásica, não hematopoética): celularidade e características morfológicas (infiltração difusa ou nodular; porcentagem de acometimento; características das células; presença de tesaurócitos e atividade macrofágica; etc.)

V.2 Biópsia

Adequação do espécime

☐ Satisfatório para avaliação (ver comentário VIII.1)

☐ Insatisfatório para avaliação (especificar motivos) _____

-Manual de Laudos.indb 227 22/10/13 2:11 PM

Dados celulares quantitativos gerais

- ☐ Celularidade medular para a idade
  - ☐ Normocelular ☐ Hipercelular ☐ Hipocelular
- ☐ Relação granulócitos/eritrócitos (RGE)

Dados celulares quantitativos e morfológicos por série

- ☐ Série granulocítica: celularidade e características morfológicas (retardo de maturação, mieloblastos deslocados para o centro do espaço intertrabecular/ ALIP – *abnormal localization of immature precursors*, eosinofilia, polilobocitose)
- ☐ Série eritroide: celularidade e características morfológicas (normoblastos, microeritroblastose, megaloblastose, hemofagocitose)
- ☐ Série megacariocítica: celularidade e características morfológicas (formas pequenas, núcleos hipolobados, formação de agregados, ectopia)
- ☐ Outras células, macrófagos, linfócitos, plasmócitos, células não hematopoéticas: celularidade e características morfológicas (infiltração difusa ou nodular; porcentagem de acometimento; localização peritrabecular, intersticial, perivascular; características das células; presença de tesaurócitos e atividade macrofágica; etc.)
- ☐ Achados anormais, se presentes
  - ☐ Fibrose (avaliar com coloração de retículo; ver comentário VIII.4)
  - ☐ Necrose
  - ☐ Granulomas
  - ☐ Alterações ósseas

VI. Diagnóstico final (exemplos)

1. Biópsia de medula óssea: infiltração paratrabecular por linfoma de células do manto. Carga tumoral moderada. Reserva hematopoética moderada.
2. Biópsia de medula óssea: infiltração difusa por linfoma linfocítico/leucemia linfoide crônica B. Carga tumoral grande. Reserva hematopoética exígua.

VII. Considerações gerais

Na análise diagnóstica das biópsias de medula óssea, é fundamental obter informações clínicas essenciais, dados hematológicos, incluindo citologia do sangue periférico e mielograma. Para o diagnóstico correto, frequentemente há necessidade de estudos adicionais, como citoquímicos, imunofenotipagem por citometria de fluxo ou imuno-histoquímicos da biópsia, estudos citogenéticos e de patologia molecular. O acesso parcial às amostras ou à análise desconectada da realidade clínica, não raro, dificulta um diagnóstico preciso.

-Manual de Laudos.indb 228 22/10/13 2:11 PM

VIII. Comentários

VIII.1 Sítio de coleta e adequação da amostra

O sítio a ser biopsiado deve trazer o menor dano e o menor trauma possíveis (fácil acesso), conter osso trabecular e cortical, além de parênquima medular. A crista ilíaca posterior costuma atender essas condições e permite, muitas vezes, anestesia local efetiva. A crista ilíaca anterior pode ser melhor para pacientes muito obesos e pacientes com dificuldade de mobilização (p. ex., sedados em UTI). O manúbrio esternal é de fácil acesso e menos doloroso para aspiração medular, mas não é o sítio eleito para punção de crianças e jamais pode ser usado para biópsia medular. A punção (mielograma) pode ser tibial em crianças até 1 ano de idade; depois disso, as amostras não têm representatividade hematopoética pela lipossubstituição medular. A incidência de acometimento de medula óssea por neoplasias (estadiamento) é proporcional ao tamanho da amostra avaliada. A maioria dos autores sugere que o comprimento mínimo adequado seja de 15 e 20 mm. Bishop et al. (1992), em estudo sobre a relação entre comprimento da biópsia e taxa de positividade para neoplasia, indicam o comprimento mínimo de 12 mm na secção histológica ou 16 mm antes do processamento. Os fragmentos têm retração de 25% do tamanho durante o processamento. Nesse estudo, 58% das biópsias realizadas eram inadequadas segundo esse critério. Para aumentar a amostra, biópsias bilaterais de crista ilíaca têm sido recomendadas por vários autores para fins de estadiamento de linfomas, especialmente para os que apresentam padrão focal de infiltração como linfoma de Hodgkin.

VIII.2 Processamento do material

VIII.2.1 Coágulo do aspirado

O aspirado de medula óssea deve conter pelo menos 1 mL de volume para realização dos esfregaços e citoinclusão em parafina. O aspirado de medula óssea para mielograma deve ser colhido sem anticoagulante e o material excedente, colocado em lâmina de vidro para coagular (1 minuto); com o auxílio do mandril da agulha, desloca-se o coágulo da lâmina para o frasco com formalina tamponada 10%. A citoinclusão do aspirado não necessita de descalcificação; portanto, o processamento é mais rápido e oferece melhor preservação para estudos imuno-histoquímicos e para os testes moleculares.

VIII.2.2 Biópsia

Há vários métodos de fixação propostos, mas a fixação em formalina a 10% tamponada é a mais adotada na rotina diagnóstica dos laboratórios de patologia, pois permite a avaliação morfológica adequada e a realização de estudos imuno-histoquímicos e moleculares. O tempo de fixação é de 4 a 6 horas para amostras peque-

-Manual de Laudos.indb 229 22/10/13 2:11 PM

nas ou até 12 horas para biópsias maiores. A exposição excessiva à formalina (> 24 horas) pode comprometer a preservação e a imunorreatividade da amostra. A fixação com Bouin permite melhor detalhamento citológico, mas prejudica estudos imuno-histoquímicos. Após a fixação, a biópsia de medula óssea deve ser submetida a processo de descalcificação antes da inclusão em parafina. Na descalcificação com ácido nítrico, a amostra é imersa por cerca de 2 horas em solução de ácido nítrico a 25% e formalina a 25%. Após a descalcificação, os fragmentos são lavados e seguem normalmente pelo processamento habitual sem passagem pela formalina. A descalcificação também pode ser feita com o EDTA (ácido etileno-diamino-tetra-acético; pH 7,2 a 10%) por no máximo 2 horas. Após a descalcificação com EDTA, o fragmento deve retornar à formalina. É importante ressaltar que o processo de descalcificação com o ácido nítrico pode degradar o DNA para estudos de PCR (*polymerase chain reaction*). Por outro lado, a descalcificação com EDTA é mais lenta que as técnicas com ácido.

VIII.3 Avaliação de celularidade

Há uma regra simples para estimar a celularidade esperada para determinada idade (Figura 1 e Tabela 1), amplamente usada e de boa correspondência:

100 – idade (anos) = celularidade (%)

Tabela 1 Avaliação de celularidade em relação à idade e à localização.

Idade	Localização	Celularidade (células hematopoéticas/gordura)
Recém-nascidos	Todos os ossos, fígado, baço	100/0
Crianças	Maioria dos ossos	70/30
Adultos	Esqueleto axial	50/50
Idosos	Esqueleto axial	30/70

VIII.4 Avaliação semiquantitativa da fibrose

A medula óssea normal contém muito pouca fibra reticulínica, distribuída predominantemente ao redor de vasos e próximo às trabéculas ósseas. As fibras reticulínicas na medula óssea estão aumentadas em várias patologias que induzem fibrose. A Tabela 2 ilustra a graduação de fibras reticulínicas proposta pelo painel da OMS. A medula óssea normal apresenta grau 0 ou 1.

-Manual de Laudos.indb 230 22/10/13 2:11 PM

Figura 1 Séries da medula óssea normal por idade.

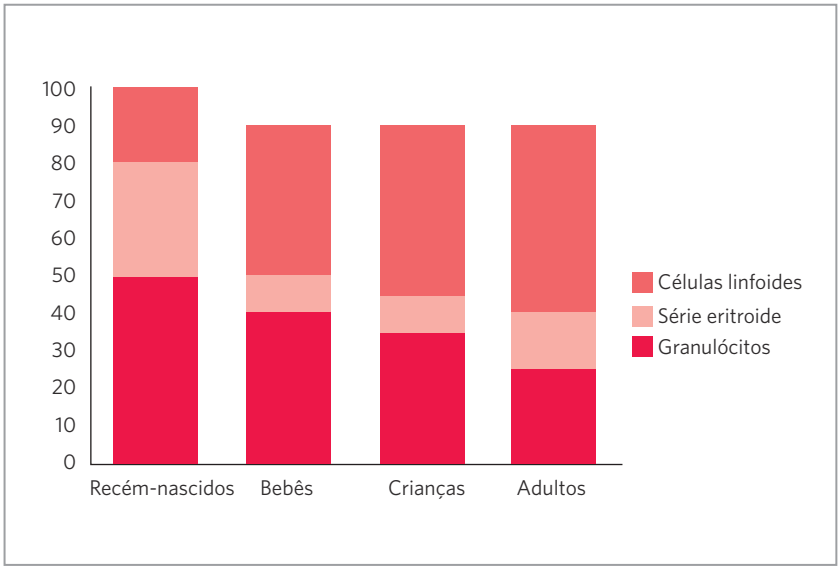


Tabela 2 Graduação de fibras reticulínicas.

Grau	Descrição
0	Fibras reticulínicas lineares e isoladas, sem intersecções
1	Trama reticulínica solta, com muitas intersecções, especialmente em áreas perivasculares
2	Aumento denso e difuso da trama reticulínica com extensas intersecções, ocasionalmente com feixes focais de colágeno e/ou osteoesclerose focal
3	Aumento denso e difuso da trama reticulínica com extensas intersecções, e feixes grosseiros de colágeno frequentemente associados a osteoesclerose

VIII.5 Avaliação dos depósitos de ferro

O processo de descalcificação remove parcialmente os depósitos de ferro, subestimando esta avaliação, que deve ser realizada na amostra de aspirado, quando disponível. A semiquantificação dos estoques de ferro geralmente é feita em esfregaços citológicos do aspirado de medula óssea, corados pela técnica de Perls.

-Manual de Laudos.indb 231 22/10/13 2:11 PM

VIII.6 Padrões de infiltração da medula óssea por linfoma não Hodgkin

Tabela 3 Padrões de infiltração de medula óssea.

Padrão gráfico	Nomenclatura	Exemplos
	Focal não paratrabecular	LLC; LZME; linfoma de células do manto; linfoma linfoplasmacítico
	Paratrabecular	LF (maioria); linfoma de células do manto; LZME; linfoma linfoplasmacítico, nunca LLC
	Intrassinusoidal	LZME (típico); tricoleucemia
	Intersticial difuso	LLC; linfoma linfoplasmacítico, tricoleucemia
	Difuso	LLC; LDGCB; linfoma linfoplasmacítico

VIII.7 Imuno-histoquímica em medula óssea

O estudo imuno-histoquímico em biópsias de medula óssea (Tabela 4) e a citometria de fluxo no material aspirado de medula são exames complementares. A principal vantagem da avaliação imuno-histoquímica é que ela permite a correlação da expressão antigênica com a arquitetura e a citologia. Além disso, pode ser realizada em material de arquivo.

Tabela 4 Principais marcadores utilizados em medula óssea.

Marcadores	Indicações (em preto)/outras marcações (em vermelho) (no contexto da medula óssea)
CD45	Antígeno comum dos leucócitos; pan-hematopoético
CD20	Células B
CD79a	Células B
PAX5	Células B

(continua)

-Manual de Laudos.indb 232 22/10/13 2:11 PM

Tabela 4 Principais marcadores utilizados em medula óssea. (*continuação*)

Marcadores	Indicações (em preto)/outras marcações (em vermelho) (no contexto da medula óssea)
CD3	Células T
CD2	Células T
CD5	Células T; LLC; linfoma de células do manto
CD4	Linfócitos T *helper*
CD8	Linfócitos T citotóxicos
CD10	Leucemia/linfoma linfoblástico; linfoma folicular
BCL-6	Linfoma folicular
Ciclina D1	Linfoma de células do manto; LLC
CD23	LLC; linfoma folicular
LEF-1	LLC
TRAP	Leucemia de células pilosas
DBA4.4	Leucemia de células pilosas; linfoma da zona marginal
Anexina 1	Leucemia de células pilosas; granulócitos
CD30	Células linfoides ativadas; linfoma de Hodgkin e outros linfomas CD30+
CD15	Linfoma de Hodgkin; granulócitos
CD138	Plasmócitos; células epiteliais
Cadeia leve de imunoglobulina kappa	Plasmócitos
Cadeia leve de imunoglobulina lambda	Plasmócitos
Mieloperoxidase	Granulócitos
Lisozima	Macrófagos; proteína lisossomal
Glicoforina A	Células eritroides
Fator VIII	Megacariócitos; células endoteliais
CD68	Macrófagos; linhagem monocítica
CD117	Mastócitos
CD34	Células imaturas; células endoteliais

(continua)

-Manual de Laudos.indb 233 22/10/13 2:11 PM

Tabela 4 Principais marcadores utilizados em medula óssea. (*continuação*)

Marcadores	Indicações (em preto)/outras marcações (em vermelho) (no contexto da medula óssea)
TdT	Leucemia/linfoma linfoblástico; *subset* de leucemias mieloides
Triptase	Mastócitos
CD1a	Células de Langerhans
ZAP-70	LLC, linfócitos T

VIII.8 Análise molecular

A análise molecular, por meio de técnicas como PCR e hibridização *in situ* por fluorescência (Fish), tem apresentado utilidade progressivamente maior na detecção de anormalidades genéticas em neoplasias hematopoéticas, com finalidades diagnóstica e prognóstica. Recentemente foi descrita a utilidade da pesquisa do gene *BRAF* para o diagnóstico de tricoleucemia. A mutação *BRAF* V600E é encontrada em praticamente todos os casos de tricoleucemia. Outro exemplo é a crescente indicação de pesquisa do JAK2 em casos de neoplasias mieloproliferativas negativas para *BCR/ABL*.

Bibliografia

Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. J Clin Pathol 1992; 45(12):1105-8.

Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. Ann Intern Med 1975; 82(3):365-6.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with hematopoietic neoplasms involving the bone marrow. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012BoneMarrow_12protocol.pdf; acessado em 10 de dezembro de 2012.

Dee JW, Valdivieso M, Drewinko B. Comparison of the efficacies of closed trephine needle biopsy, aspirated paraffin-embedded clot section, and smear preparation in the diagnosis of bone-marrow involvement by lymphoma. Am J Clin Pathol 1976; 65(2):183-94.

Frisch B, Bartl R. Biopsy interpretation of bone and bone marrow: histology and immunohistology in paraffin and plastic. Arnold, 1999.

Luna LG (ed.). Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3. ed. New York: MacGraw-Hill, 1958.

Orazi A, O'Malley DP, Arber DA. Illustrated pathology of the bone marrow. Cambridge University Press, 2006.

-Manual de Laudos.indb 234 22/10/13 2:11 PM

Rosai J. Appendix H – Guidelines for handling most common and important surgical specimens. In: Rosai J (ed.). Ackerman's surgical pathology. Mosby, 1996.
Strauchen JA. Diagnostic histopathology of the bone marrow. Oxford University Press, 1996.
Swerdllow S, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2011; 364(24):2305-15.
Wang J, Weiss LM, Chang KL, Slovak ML, Gaal K, Forman SJ et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. Cancer 2002; 94(5):1522-31.
Zerbini MCN, Soares FA, Morais JCO et al. Classificação dos tumores hematopoéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa. 4. ed. J Bras Patol Med Lab 2011; 47(6):643-8.

-Manual de Laudos.indb 235 22/10/13 2:11 PM

12.1

NEOPLASIAS OCULARES: GLÂNDULA LACRIMAL E SISTEMA DE DRENAGEM LACRIMAL

Antônio Hugo J. Fróes Marques Campo

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Margens cirúrgicas (descrever) _____

III. Exame de congelação (descrever)

_____

IV. Exame macroscópico (ver Comentário IX.1)

Dimensões da peça _____ × _____ × _____ cm

Dimensões do tumor _____ × _____ × _____ cm

V. Diagnóstico

V.1 Tipo histológico (ver Comentário IX.2)

- ☐ Adenoma pleomórfico
- ☐ Carcinoma ex-adenoma pleomórfico

-Manual de Laudos.indb 236 22/10/13 2:11 PM

☐ Carcinoma adenoide cístico originado de novo
☐ Adenocarcinoma originado de novo
☐ Carcinoma mucoepidermoide
☐ Carcinoma espinocelular
☐ Carcinoma polimorfo de baixo grau
☐ Outro (especificar) _____

V.2 Grau histológico (se aplicável)

☐ GX – Não pode ser avaliado
☐ G1 – Bem diferenciado
☐ G2 – Moderadamente diferenciado
☐ G3 – Pouco diferenciado
☐ G4 – Indiferenciado

V.3 Infiltração (se aplicável)

☐ Não observada
☐ Vasos linfáticos
☐ Vasos sanguíneos
☐ Perineural

VI. Diagnóstico final (exemplos)

1. Glândula lacrimal direita – adenoma pleomórfico encapsulado. Margens cirúrgicas livres.
2. Glândula lacrimal esquerda – carcinoma adenoide cístico de padrão sólido, medindo 3 cm no seu maior eixo, limitado à glândula lacrimal. Infiltração linfática e perineural presentes. Infiltração vascular não detectada. Margens cirúrgicas livres. Estadiamento pT2pNXpMX.
3. Saco lacrimal – papiloma invertido de células escamosas, medindo 6 mm na maior dimensão. Margens cirúrgicas livres.

VII. Estadiamento patológico (OMS)

pT – Tumor primário (ver Comentário IX.3)

☐ pTX – Não pode ser avaliado
☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
☐ pT1 – Tumor menor ou igual a 2,5 cm na maior dimensão, limitado à glândula lacrimal
☐ pT2 – Tumor menor ou igual a 2,5 cm na maior dimensão, invadindo o periósteo da fossa da glândula lacrimal
☐ pT3 – Tumor maior que 2,5 cm e menor que 5 cm na maior dimensão

-Manual de Laudos.indb 237 22/10/13 2:11 PM

- ☐ pT3a – Tumor limitado à glândula lacrimal
- ☐ pT3b – Tumor invadindo o periósteo da fossa da glândula lacrimal

☐ pT4 – Tumor maior do que 5 cm na maior dimensão

- ☐ pT4a – Tumor invadindo partes moles da órbita, nervo óptico ou bulbo, sem invasão óssea
- ☐ pT4b – Tumor invadindo partes moles da órbita, nervo óptico ou bulbo, com invasão óssea; tumor estendendo-se além da órbita para estruturas adjacentes, incluindo cérebro

pN – Linfonodos regionais (ver Comentário IX.4)

☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional

pM – Metástase a distância

☐ pM1 – Metástase a distância

VIII. Exame imuno-histoquímico

Se aplicável, seguir a padronização para laudos imuno-histoquímicos do Comitê de Imuno-histoquímica da Sociedade Brasileira de Patologia.

IX. Comentários

IX.1 A glândula lacrimal é uma glândula tubuloacinar multilobulada, não encapsulada, localizada na fossa lacrimal, dividida em porções palpebral e orbital.
IX.2 A despeito da origem embriológica distinta, a classificação de tumores lacrimais é baseada nos tumores de glândulas salivares, muito mais comuns. O tumor mais comum na maioria das séries é o adenoma pleomórfico, seguido do carcinoma adenoide cístico.
IX.3 A representação adequada das margens cirúrgicas é necessária para aumentar a acurácia do estadiamento patológico tumoral.
IX.4 Linfonodos regionais comumente recebidos para análise histopatológica são os pré-auriculares, submandibulares e cervicais.

Bibliografia

Font RL, Croxatto JO, Rao NA. AFIP atlas of tumor pathology series 4. Tumors of the eye and ocular anexa. ARP/AFP, 2006.
Yanoff M, Fine BS. Ocular pathology. Orbit, Mosby, 2002.
Rubin T, Hansen JT. TNM staging atlas with oncoanatomy. Orbit sarcomas, lymphomas and lacrimal gland carcinomas. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

-Manual de Laudos.indb 238 22/10/13 2:11 PM

12.2

NEOPLASIAS OCULARES: MELANOMA UVEAL

Alexandre Nakao Odashiro
Miguel Burnier

I. Identificação

II. Informações clínicas

III. Procedimento cirúrgico

☐ Enucleação
☐ Exanteração
☐ Outro (especificar) _____

Orientação identificada pelo cirurgião
☐ Sim ☐ Não

Lateralidade do espécime
☐ Direito ☐ Esquerdo
☐ Não especificado

Exame de congelação
☐ Sim ☐ Não

Diagnóstico (especificar) _____

IV. Exame macroscópico para enucleação

Diâmetro anteroposterior _____ mm
Diâmetro horizontal _____ mm
Diâmetro vertical _____ mm
Comprimento do nervo óptico _____ mm
Diâmetro do nervo óptico _____ mm
☐ Não pode ser determinada (comentário) _____

-Manual de Laudos.indb 239 22/10/13 2:11 PM

IV.1 Exame macroscópico para exenteração

Maior dimensão _____ cm

Dimensões adicionais _____ × _____ cm

☐ Não pode ser determinada (comentário) _____

V. Local do tumor (exame macroscópico/transiluminação)

☐ Quadrante superotemporal

☐ Quadrante superonasal

☐ Quadrante inferotemporal

☐ Quadrante nasal inferior

☐ Não pode ser determinado

☐ Outro (especificar) _____

VI. Tamanho da base do tumor medido por transiluminação

Comprimento anteroposterior _____ × _____ mm

Comprimento transversal _____ × _____ mm

☐ Não pode ser determinado (comentário) _____

VII. Tamanho do tumor na secção

Maior comprimento da base _____ mm

Maior altura _____ mm

☐ Não pode ser determinado (comentário) _____

VIII. Localização do tumor na secção

Distância da borda anterior do tumor ao limbo _____ mm

Distância da base posterior do tumor ao disco óptico _____ mm

☐ Não pode ser determinada (comentário) _____

IX. Envolvimento do tumor por outras estruturas oculares (selecionar todos que se aplicam)

☐ Córnea

☐ Câmara anterior

☐ Íris

☐ Ângulo

☐ Lente

☐ Corpo ciliar

☐ Vítreo

☐ Disco óptico

-Manual de Laudos.indb 240 22/10/13 2:11 PM

- ☐ Coroide, mínimo (ninho de tumores sólidos com menos de 3 mm de diâmetro máximo [largura ou espessura])
- ☐ Coroide, maciço (ninho de tumor sólido de 3 mm ou mais de diâmetro máximo [largura ou espessura])
- ☐ Esclera
- ☐ Veia vorticosa
- ☐ Órbita
- ☐ Não pode ser determinado (comentário) _____

X. Padrão de crescimento

- ☐ Maciço
- ☐ Difuso (anelar do corpo ciliar)
- ☐ Difuso (achatado)
- ☐ Não pode ser determinado (comentário) _____

XI. Exame microscópico

XI.1 Tipo histopatológico

- ☐ Melanoma de células fusiformes (presença de células fusiformes superior a 90%)
- ☐ Melanoma de celularidade mista (presença de mais de 10% de células epitelioides e menos de 90% de células fusiformes)
- ☐ Melanoma de células epitelioides (mais de 90% de células epitelioides)
- ☐ Não pode ser determinado (comentário)

XI.2 Grau histológico

- ☐ pGX – Não pode ser avaliado
- ☐ pG1 – Melanoma de células fusiformes
- ☐ pG2 – Melanoma de celularidade mista
- ☐ pG3 – Melanoma de células epitelioides

Não há consenso sobre qual proporção de células epitelioides classifica um tumor como melanoma de células epitelioides ou como tumor de celularidade mista. Sendo assim, atualmente alguns patologistas oftálmicos combinam os graus 2 e 3 (melanoma não fusiforme, com células epitelioides) para contrastar com o grau 1 (melanoma de células fusiformes, sem células epitelioides).

XI.3 Extensão do tumor

XI.3.1 Localização do tumor

- ☐ Margem anterior tumoral entre o equador e a íris

-Manual de Laudos.indb 241 22/10/13 2:11 PM

☐ Margem anterior tumoral entre o disco óptico e o equador
☐ Margem posterior entre o equador e a íris
☐ Margem posterior entre o disco óptico e o equador
☐ Não pode ser determinada (comentário) _____
☐ Nenhuma das anteriores (comentário) _____

XI.3.2 Envolvimento escleral

☐ Nenhum
☐ Intrascleral
☐ Extrascleral
☐ Não pode ser determinado (comentário) _____

XI.4 Margens cirúrgicas

☐ Margens livres de tumor
☐ Extensão extrascleral (para amostras de enucleação)
☐ Outra(s) margem(ns) envolvida(s) (especificar) _____
☐ Não podem ser avaliadas

XII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de enucleação do olho esquerdo: melanoma da coroide de celularidade mista, localizado no quadrante inferotemporal, 7 mm de comprimento anteroposterior e 5 mm de comprimento transversal (transiluminação), 7 mm de comprimento da base e 6,5 mm de altura. O tumor dista 4 mm do limbo e 2 mm do disco óptico. Não há envolvimento tumoral de outras estruturas oculares. O tumor possui a margem anterior tumoral entre o equador e a íris e a margem posterior entre o disco óptico e o equador. Não há envolvimento escleral. Margens cirúrgicas livres de tumor.

Estadiamento: pT2a pNx pMx.

XIII. Estadiamento histopatológico

pT – Tumor primário

Íris

☐ pTx – Não pode ser avaliado
☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
☐ pT1 – Tumor limitado à íris
☐ pT1a – Tumor limitado à íris com tamanho menor do que "3 horas de relógio"
☐ pT1b – Tumor limitado à íris com tamanho maior do que "3 horas de relógio"
☐ pT1c – Tumor limitado à íris com glaucoma secundário

-Manual de Laudos.indb 242 22/10/13 2:11 PM

☐ pT2 – Tumor confluente com envolvimento ou estendendo-se para o corpo ciliar, coroide, ou ambos

☐ pT2a – Tumor confluente com envolvimento ou estendendo-se para o corpo ciliar, coroide, ou ambos, com glaucoma secundário

☐ pT3 – Tumor confluente com envolvimento ou estendendo-se para o corpo ciliar, coroide, ou ambos, com extensão escleral

☐ pT3a – Tumor confluente com envolvimento ou estendendo-se para o corpo ciliar, coroide, ou ambos, com extensão escleral e glaucoma secundário

☐ pT4 – Tumor com extensão extrascleral

☐ pT4a – Tumor com extensão extrascleral inferior ou igual a 5 mm de diâmetro

☐ pT4b – Tumor com extensão extrascleral com mais de 5 mm de diâmetro

Corpo ciliar e coroide

☐ pTx – O tumor primário não pode ser avaliado

☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário

☐ pT1 – Tamanho do tumor de categoria 1

☐ pT1a – Tamanho do tumor de categoria 1 sem o envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular

☐ pT1b – Tamanho do tumor de categoria 1 com o envolvimento do corpo ciliar

☐ pT1c – Tamanho do tumor de categoria 1 sem o envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular menor ou igual a 5 mm de diâmetro

☐ pT1d – Tamanho do tumor de categoria 1 com o envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular menor ou igual a 5 mm de diâmetro

☐ pT2 – Tamanho do tumor de categoria 2

☐ pT2a – Tamanho do tumor de categoria 2 sem o envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular

☐ pT2b – Tamanho do tumor de categoria 2 com o envolvimento do corpo ciliar

☐ pT2c – Tamanho do tumor de categoria 2 sem o envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular menor ou igual a 5 mm de diâmetro

☐ pT2d – Tamanho do tumor de categoria 2 com o envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular menor ou igual a 5 mm de diâmetro

☐ pT3 – Tamanho do tumor de categoria 3

☐ pT3a – Tamanho do tumor de categoria 3 sem o envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular

☐ pT3b – Tamanho do tumor de categoria 3 com o envolvimento do corpo ciliar

☐ pT3c – Tamanho do tumor de categoria 3 sem o envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular menor ou igual a 5 mm de diâmetro

☐ pT3d – Tamanho do tumor de categoria 3 com o envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular menor ou igual a 5 mm de diâmetro

-Manual de Laudos.indb 243 22/10/13 2:11 PM

☐ pT4 – Tamanho do tumor de categoria 4
☐ pT4a – Tamanho do tumor de categoria 4 sem o envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular
☐ pT4b – Tamanho do tumor de categoria 4 com o envolvimento do corpo ciliar
☐ pT4c – Tamanho do tumor de categoria 4 sem o envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular menor ou igual a 5 mm de diâmetro
☐ pT4d – Tamanho do tumor de categoria 4 com o envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular menor ou igual a 5 mm de diâmetro
☐ pT4e – Qualquer categoria de tamanho do tumor com extensão extraocular maior do que 5 mm de diâmetro

pN – Linfonodos regionais

☐ pNx – Não podem ser avaliados
☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional (pré-auricular, cervical, submandibular)

pM – Metástase a distância

☐ Não aplicável
☐ pM1 – Metástases a distância
☐ pM1a – Maior diâmetro da maior metástase menor ou igual a 3 cm
☐ pM1b – Maior diâmetro da maior metástase: 3,1 a 8 cm
☐ pM1c – Maior diâmetro da maior metástase maior ou igual a 8,1 cm

XIII.1 Outros achados patológicos

☐ Nenhum
☐ Taxa mitótica (número de mitoses por campo de 40x com a área de campo de 0,152 mm^2) _____
☐ Padrões microvasculares
☐ Invasão vascular (vasos tumorais ou outros vasos)
☐ Grau de pigmentação
☐ Células inflamatórias/linfócitos tumorais infiltrantes
☐ Drusa
☐ Descolamento de retina
☐ Invasão da membrana de Bruch
☐ Nevo
☐ Hemorragia
☐ Neovascularização
☐ Outros (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 244 22/10/13 2:11 PM

Bibliografia

AJCC. Cancer staging manual. AJCC Cancer Staging Handbook. Lung. 7. ed. Chicago: AJCC, 2010.

Zimmerman LE. Malignant melanoma of the uveal tract. In: Spencer WH (ed.). Ophthalmic pathology: an atlas and textbook. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.

The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Design and methods of a clinical trial for a rare condition: COMS report no 3. Control Clin Trials 1993; 14:362-91.

Yanoff MF, Fine BS. Ocular pathology: a text and atlas. 3. ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989.

-Manual de Laudos.indb 245 22/10/13 2:11 PM

12.3

NEOPLASIAS OCULARES: RETINOBLASTOMA

Alexandre Nakao Odashiro
Miguel Burnier

I. Identificação

II. Informações clínicas

III. Procedimento cirúrgico

☐ Enucleação
☐ Exanteração
☐ Outro (especificar) _____

Orientação identificada pelo cirurgião
☐ Sim ☐ Não

Lateralidade do espécime
☐ Direito ☐ Esquerdo
☐ Não especificado

Exame de congelação
☐ Sim ☐ Não

Diagnóstico (especificar) _____

IV. Exame macroscópico para enucleação

Diâmetro anteroposterior _____ mm
Diâmetro horizontal _____ mm
Diâmetro vertical _____ mm
Comprimento do nervo óptico _____ mm
Diâmetro do nervo óptico _____ mm
☐ Não pode ser determinada (comentário) _____

-Manual de Laudos.indb 246 22/10/13 2:11 PM

IV.1 Exame macroscópico para exenteração

Maior dimensão _____ cm

Dimensões adicionais _____ × _____ cm

☐ Não pode ser determinada (comentário) _____

V. Local do tumor (exame macroscópico/transiluminação)

☐ Quadrante superotemporal

☐ Quadrante superonasal

☐ Quadrante inferotemporal

☐ Quadrante nasal inferior

☐ Não pode ser determinado

☐ Outro (especificar) _____

VI. Tamanho da base do tumor medido por transiluminação

Comprimento anteroposterior _____ mm

Comprimento transversal _____ mm

☐ Não pode ser determinado (comentário)_____

VII. Tamanho do tumor na secção

Maior comprimento da base _____ mm

Maior altura _____ mm

☐ Não pode ser determinado (comentário) _____

VIII. Localização do tumor na secção

Distância da borda anterior do tumor ao limbo _____ mm

Distância da base posterior do tumor ao disco óptico _____ mm

☐ Não pode ser determinada (comentário) _____

IX. Envolvimento do tumor por outras estruturas oculares (selecionar todos que se aplicam)

☐ Córnea

☐ Câmara anterior

☐ Íris

☐ Ângulo

☐ Lente

☐ Corpo ciliar

☐ Vítreo

☐ Disco óptico

-Manual de Laudos.indb 247 22/10/13 2:11 PM

- ☐ Coroide, mínimo (ninho de tumores sólidos com menos de 3 mm de diâmetro máximo [largura ou espessura])
- ☐ Coroide, maciço (ninho de tumor sólido de 3 mm ou mais de diâmetro máximo [largura ou espessura])
- ☐ Esclera
- ☐ Veia vorticosa
- ☐ Órbita
- ☐ Não pode ser determinado (comentário) _____

X. Exame microscópico

X.1 Grau histológico

- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ G4 – Indiferenciado
- ☐ GX – O grau não pode ser avaliado

X.2 Padrão de crescimento

- ☐ Endofítico
- ☐ Exofítico
- ☐ Combinado endofítico/exofítico
- ☐ Difuso
- ☐ Não pode ser determinado

X.3 Extensão da invasão do nervo óptico

- ☐ Nenhum
- ☐ Anterior à lâmina crivosa
- ☐ Envolvimento da lâmina crivosa
- ☐ Posterior à lâmina crivosa, sem tumor estendendo-se até o final do nervo
- ☐ Posterior à lâmina crivosa, com tumor estendendo-se até o final do nervo
- ☐ Não pode ser determinada

X.4. Margens cirúrgicas

- ☐ Margens livres de tumor
- ☐ Tumor presente na margem cirúrgica do nervo óptico
- ☐ Extensão extraescleral (para amostras de enucleação)
- ☐ Outra(s) margem(ns) envolvida(s) (especificar) _____
- ☐ Não podem ser avaliadas

-Manual de Laudos.indb 248 22/10/13 2:11 PM

XI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de enucleação do olho direito: retinoblastoma localizado no quadrante superotemporal, 4 mm de comprimento anteroposterior e 3 mm de comprimento transversal (transiluminação), 4 mm de comprimento da base e 3,5 mm de altura. O tumor dista 3 mm do limbo e 5 mm do disco óptico. Presença de tumor com envolvimento mínimo da coroide (focal). Não há envolvimento tumoral de outras estruturas oculares. O retinoblastoma é bem diferenciado com padrão de crescimento exofítico. Ausência de tumor envolvendo o nervo óptico. Margens cirúrgicas livres de tumor.

Estadiamento: pT2a pNx pMx.

XII. Estadiamento histopatológico

pT – Tumor primário

- ☐ pTx – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor confinado ao olho sem envolvimento do nervo óptico ou invasão da coroide
- ☐ pT2 – Tumor com envolvimento mínimo do nervo óptico e/ou invasão de coroide
  - ☐ pT2a – O tumor invade superficialmente a cabeça do nervo óptico, mas não se estende além da lâmina crivosa, ou o tumor exibe invasão focal da coroide
  - ☐ pT2b – O tumor invade superficialmente a cabeça do nervo óptico, mas não se estende além da lâmina crivosa, e o tumor exibe invasão focal da coroide
- ☐ pT3 – Tumor com invasão significativa do nervo óptico e/ou da coroide
  - ☐ pT3a – O tumor invade o nervo óptico além da lâmina crivosa, mas sem acometimento da margem cirúrgica, ou o tumor exibe invasão maciça da coroide
  - ☐ pT3b – O tumor invade o nervo óptico além da lâmina crivosa, mas sem acometimento da margem cirúrgica, e o tumor exibe invasão maciça da coroide
- ☐ pT4 – O tumor invade a linha de ressecção (margem) do nervo óptico ou apresenta extensão extraocular em outro lugar
  - ☐ pT4a – O tumor invade a linha de ressecção do nervo óptico, mas sem extensão extraocular identificada
  - ☐ pT4b – O tumor invade a linha de ressecção do nervo óptico e apresenta extensão extraocular

-Manual de Laudos.indb 249 22/10/13 2:11 PM

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional (pré-auricular, cervical, submandibular)
- ☐ pN2 – Metástase em linfonodo a distância

pM – Metástase a distância

- ☐ Não aplicável
- ☐ pM1 – Metástase para outros sítios que não o sistema nervoso central
- ☐ pM1a – Lesão única
- ☐ pM1b – Lesões múltiplas
- ☐ pM1c – Metástase no sistema nervoso central
- ☐ pM1d – Massa(s) discreta(s) sem envolvimento de leptomeninge e/ou do sistema nervoso central
- ☐ pM1e – Envolvimento de leptomeninge e/ou do sistema nervoso central

XII.1 Outros achados patológicos adicionais

- ☐ Nenhum
- ☐ Calcificações
- ☐ Índice mitótico: número de mitoses por campo de 40x em área de campo de 0,152 mm^2
- ☐ Apoptose
- ☐ Depósitos basofílicos vasculares
- ☐ Células inflamatórias
- ☐ Hemorragia
- ☐ Neovascularização (especificar local) _____
- ☐ Outros (especificar) _____

XIII. Comentário(s)

É recomendável fixar o globo ocular por 24 a 48 horas antes de seccioná-lo. O fixativo ideal é formalina tamponada (10%). Não é necessário abrir o globo para fixá-lo. No entanto, em alguns casos, o cirurgião ou o próprio patologista será requisitado a colher material para estudo genético do tumor (ver texto sobre coleta de material genético). Nesses casos, o globo estará com uma pequena incisão ou sutura.

Opcionalmente antes da secção, o globo pode ser colocado em álcool (70%) por 1 a 2 horas para deixá-lo firme, facilitando o corte, além de realçar a coloração dos vasos sanguíneos.

-Manual de Laudos.indb 250 22/10/13 2:11 PM

Orientar e posicionar o espécime verificando a lateralidade (direito/esquerdo). A melhor maneira de orientar a peça é posicioná-la com a região posterior (nervo óptico) voltada ao patologista. Em geral, as estruturas anatômicas encontradas na peça de enucleação são sempre as mesmas. Localizar o nervo óptico, as inserções dos músculos oblíquo superior e inferior e a artéria ciliar longa posterior. A inserção do músculo oblíquo inferior está lateralmente (região temporal) ao nervo óptico e suas fibras seguem em direção à região inferior. Ele não possui tendão e suas fibras musculares inserem-se diretamente na esclera. Na região medial ao nervo (nasal), está a artéria ciliar longa posterior, que indica o plano horizontal mediano do globo ocular. A inserção do músculo oblíquo superior está localizada na porção superior temporal (lateral) do globo e suas fibras correm em direção medial (nasal). Ele possui tendão e por isso é brilhoso. Uma peculiaridade é que o local da inserção do músculo oblíquo inferior (principalmente a sua regial medial) corresponde ao local da fóvea.

Após a orientação, as medidas da peça podem ser realizadas.

Antes da secção, a transiluminação é recomendada para localização do tumor. Cortar o globo ocular de maneira apropriada, no plano exato, é essencial para uma boa visualização do tumor e sua relação com as diversas estruturas oculares. A transiluminação é feita colocando-se um foco de luz no globo ocular. Os patologistas oculares utilizam diferentes tipos de luz para a transiluminação e esta pode ser feita com uma pequena lanterna. A sombra escura formada no globo iluminado dá o tamanho exato e os limites do tumor coroideano/intraocular. Com uma caneta, pode-se desenhar uma linha na esclera indicando a localização da base do tumor para orientação na secção. Com o globo ocular já orientado, pode-se dizer em qual quadrante está localizado o tumor.

Em caso de suspeita de retinoblastoma, o primeiro corte deve ser feito para obtenção da margem do nervo óptico. Esta é obtida com uma secção "em face" do nervo óptico, submetida em um cassete separado. Isso evita a contaminação da margem do nervo óptico por células flutuantes. Em caso de suspeita de melanoma, este corte também pode ser realizado, porém não é necessário.

O primeiro corte do globo ocular em si deve ser feito para obter uma secção pupila-nervo óptico com o tumor. De acordo com a localização do tumor, o globo pode ser seccionado em sentido horizontal ou vertical. Se necessário, ele pode ser seccionado obliquamente.

Após a obtenção dessa primeira "fatia", restarão duas calotas que também devem ser incluídas.

XIII.1 Obtenção de material para estudo genético

Principalmente em caso de suspeita de retinoblastoma, o patologista (ou o cirurgião) pode ser requisitado a colher material do tumor para estudo genético, que deve

-Manual de Laudos.indb 251 22/10/13 2:11 PM

ser feito antes da fixação em formalina. Para evitar contaminação, é importante que se obtenha a margem do nervo óptico (comentada anteriormente) antes que se faça a incisão para a coleta do tumor.

XIII.2 Notas para melanoma uveal

Os melanomas uveais localizam-se predominantemente na íris. Se menos de 50% do volume tumoral estiver localizado fora da íris, o tumor pode ter se originado no corpo ciliar e sua classificação deve ser realizada apropriadamente.

A classificação TNM de melanoma do corpo ciliar e coroide é baseada no tamanho tumoral. A Tabela 1, a seguir, adaptada do protocolo do Colégio Americano de Patologistas (2011), mostra as categorias de tamanho em relação à espessura tumoral e maior diâmetro basal.

Tabela 1 Classificação TNM de melanoma do corpo ciliar e da coroide.

Espessura (mm)							
> 15					4	4	4
12,1 a 15				3	3	4	4
9,1 a 12		3	3	3	3	3	4
6,1 a 9	2	2	2	2	3	3	4
3,1 a 6	1	1	1	2	2	3	4
≤ 3	1	1	1	1	2	2	4
	≤ 3	3,1 a 6	6,1 a 9	9,1 a 12	12,1 a 15	15,1 a 18	> 18
	Maior diâmetro basal (mm)						

Quando as medições do tamanho tumoral são efetuadas após a fixação em formalina, elas podem ser subestimadas em razão do fenômeno de encolhimento do tumor. Clínica e radiologicamente, estas medições podem ser realizadas com grande acurácia. Portanto, recomenda-se a correlação clínico-radiológica-patolológica. A metástase no linfonodo é rara em pacientes com melanoma uveal, mas a metástase hepática e a extensão direta para a órbita são comuns.

XIII.3 Notas para retinoblastoma

Achados histopatológicos que possuem prognóstico (sobrevivência) incluem: invasão do nervo óptico, particularmente se o tumor estiver presente na margem cirúrgica (característica mais importante); invasão da esclera; invasão de coroide; tamanho do tumor; depósitos basofílicos nos vasos tumorais; células tumorais

-Manual de Laudos.indb 252 22/10/13 2:11 PM

disseminadas no vítreo; grau de diferenciação; envolvimento do segmento anterior; o padrão de crescimento.

A invasão da coroide é definida como um ou mais ninhos sólidos de células tumorais que preenchem ou substituem a coroide e possuem bordos *pushing*. A invasão do espaço abaixo do epitélio pigmentar retiniano (EPR), em que as células tumorais se apresentam embaixo do EPR (mas não além da membrana de Bruch da coroide), não é invasão da coroide.

A invasão focal da coroide é definida como um ninho tumoral sólido que mede menos de 3 mm de diâmetro máximo (largura ou espessura).

A invasão maciça da coroide é definida como um ninho tumoral sólido de 3 mm ou mais de diâmetro máximo (largura ou espessura) em contato com a esclera subjacente.

- Padrão de crescimento endofítico: tumor com crescimento a partir da superfície interna da retina para dentro da cavidade vítrea.
- Padrão de crescimento endofítico exofítico: tumor com crescimento principalmente a partir da superfície externa da retina para o espaço sub-retiniano em direção à coroide.
- Padrão de crescimento misto: apresenta características de crescimento tanto endofítico quanto exofítico.
- Padrão de crescimento difusamente infiltrativo: tumores que crescem lateralmente dentro da retina sem grande espessamento.

XIII.4 Classificação TNM (para melanoma uveal e retinoblastoma)

- O sufixo *m* indica a presença de vários tumores primários em um único sítio e é registrado em parênteses: pT(m)NM.
- O prefixo *y* indica os casos em que a classificação é feita durante ou após uma terapia inicial multimodal (neoadjuvante de quimioterapia e/ou radioterapia).
- O prefixo *r* indica um tumor recorrente quando estadiado após um intervalo documentado livre de doença.
- O prefixo *a* designa estadiamento determinado na autópsia.

Tumor residual (R) significa tumor restante em um paciente após uma terapia com finalidade curativa (p. ex., ressecção cirúrgica):

- RX – A presença de tumor residual não pode ser avaliada
- R0 – Sem tumor residual
- R1 – Tumor residual microscópico
- R2 – Tumor residual macroscópico

-Manual de Laudos.indb 253 22/10/13 2:11 PM

Bibliografia

Grossniklaus HE, Kivëla T, Harbour JW, Finger P. Protocol for the examination of specimens from patients with uveal melanoma. College of American Pathologists Protocol, 2011.

Kopelman JE, McLean IW. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. Ophthalmology 1987; 94:371-7.

Yanoff MF, Fine BS. Ocular pathology: a text and atlas. 3. ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989.

Zimmerman LE. Retinoblastoma and retinocytoma. In: Spencer WH (ed.). Ophthalmic pathology: an atlas and textbook. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.

-Manual de Laudos.indb 254 22/10/13 2:11 PM

12.4

NEOPLASIAS OCULARES: PÁLPEBRA E CONJUNTIVA

Moacyr Pezati Rigueiro

PARTE I CARCINOMA DA PÁLPEBRA (C44.1)

I. Identificação

II. Informações clínicas

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia incisional
☐ Biópsia excisional
☐ Outro (especificar) _____

Margens identificadas pelo cirurgião
☐ Sim ☐ Não

Exame de congelação
☐ Sim ☐ Não

Diagnóstico (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

Dimensões da peça _____ × _____ × _____ cm
Dimensões do tumor _____ × _____ × _____ cm

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

☐ Carcinoma basocelular

-Manual de Laudos.indb 255 22/10/13 2:11 PM

☐ Carcinoma espinocelular
☐ Carcinoma sebáceo
☐ Carcinoma de células de Merkel
☐ Carcinoma de anexos cutâneos
☐ Outro (especificar) _____

V.2 Grau histológico

☐ GX – Não pode ser avaliado
☐ G1 – Bem diferenciado
☐ G2 – Moderadamente diferenciado
☐ G3 – Pouco diferenciado
☐ G4 – Indiferenciado

V.3 Infiltração

☐ Não observada
☐ Vasos linfáticos
☐ Vasos sanguíneos
☐ Perineural
☐ Pagetoide

V.4 Margens cirúrgicas

☐ Livres (especificar as medidas de cada uma ou pelo menos as da menor) ____
☐ Comprometidas (discriminar quais) _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Pálpebra superior direita: carcinoma sebáceo pouco diferenciado medindo 4 mm na maior dimensão, infiltrando placa tarsal. Margens cirúrgicas livres medindo 2 mm a menor (medial).

Estadiamento: pT2a pNx.

VII. Comentários

As biópsias excisionais de tumores palpebrais, em geral, são cuneiformes, permitindo identificação de pelo menos três margens: lateral, medial e profunda. O ideal é que o cirurgião identifique com pontos ou fios as margens, porque em peças pequenas a orientação topográfica pode se tornar difícil ou até mesmo impossível. Pintar sempre com nanquim, usando cores diferentes, se necessário, de modo que o mesmo corte possa representar duas margens opostas dos espécimes pequenos.

Os linfonodos regionais são os pré-auriculares ou submandibulares.

-Manual de Laudos.indb 256 22/10/13 2:11 PM

VIII. Estadiamento histopatológico

pT – Tumor primário

- ☐ pTx – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ*
- ☐ pT1 – Tumor menor ou igual a 5 mm na maior dimensão sem invasão da placa tarsal ou da margem palpebral
  - ☐ pT2a – Tumor maior que 5 mm e menor que 10 mm na maior dimensão, ou de qualquer tamanho invadindo a placa tarsal ou a margem palpebral
  - ☐ pT2b – Tumor maior que 10 mm e menor que 20 mm na maior dimensão, ou envolvendo toda a espessura da pálpebra
- ☐ pT3a – Tumor maior que 20 mm na maior dimensão ou qualquer tumor que invada estruturas oculares ou orbitárias adjacentes, ou qualquer tumor com invasão perineural
- ☐ pT3b – Tumor cuja ressecção completa requeira enucleação, exenteração ou ressecção óssea
- ☐ pT4 – Tumor invade estruturas craniofaciais ou cérebro, ou tumores irressecáveis

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional

pM – Metástases a distância: as categorias pM0 e pMx são consideradas inapropriadas

- ☐ pM1 – Metástase a distância confirmada microscopicamente

PARTE II CARCINOMA DA CONJUNTIVA (C69.0)

I. Identificação

II. Informações clínicas

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional

-Manual de Laudos.indb 257 22/10/13 2:11 PM

☐ Biópsia excisional

☐ Outro (especificar) _____

Margens identificadas pelo cirurgião

☐ Sim ☐ Não

IV. Exame macroscópico

Dimensões da peça _____ × _____ × _____ cm

Tumor identificável macroscopicamente

☐ Sim ☐ Não

Dimensões do tumor _____ × _____ × _____ cm

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

☐ Carcinoma *in situ*

☐ Carcinoma espinocelular

☐ Carcinoma mucoepidermoide

☐ Outro (especificar) _____

V.2 Grau histológico

☐ GX – Não pode ser avaliado

☐ G1 – Bem diferenciado

☐ G2 – Moderadamente diferenciado

☐ G3 – Pouco diferenciado

☐ G4 – Indiferenciado

V.3 Infiltração

☐ Não observada

☐ Vasos linfáticos

☐ Vasos sanguíneos

☐ Perineural

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Conjuntiva: carcinoma espinocelular bem diferenciado medindo 3 mm na maior dimensão, infiltrando superficialmente o córion. Margens cirúrgicas superior, inferior, lateral e profunda livres (1 mm). Margem cirúrgica medial coincidente com a lesão. Estadiamento: pT1 pNx.

-Manual de Laudos.indb 258 22/10/13 2:11 PM

VII. Comentários

As biópsias excisionais de lesões conjuntivais devem ser distendidas em papel de filtro pelo cirurgião imediatamente após a exérese, com indicações topográficas das margens feitas a lápis ou com tinta insolúvel em água; depois de alguns segundos, a peça adere ao papel, que só então é imerso em formalina. Desse modo, o patologista poderá identificar as diferentes margens nos cortes histológicos. Cores diferentes de tinta nanquim são muito úteis, pois, em espécimes pequenos, o mesmo corte histológico pode representar duas margens opostas. A identificação de margens é praticamente impossível se a lesão não vier distendida em papel de filtro.

Os linfonodos regionais são os pré-auriculares, submandibulares e cervicais.

VIII. Estadiamento histopatológico

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ*
- ☐ pT1 – Tumor menor ou igual a 5 mm na maior dimensão
- ☐ pT2 – Tumor maior que 5 mm na maior dimensão, sem invasão de estruturas adjacentes*
- ☐ pT3 – Tumor invade estruturas adjacentes*
- ☐ pT4 – Tumor invade a órbita
  - ☐ pT4a – Tumor invade somente partes moles
  - ☐ pT4b – Tumor invade o osso
  - ☐ pT4c – Tumor invade os seios paranasais
  - ☐ pT4d – Tumor invade o cérebro

* **Nota:** Estruturas adjacentes incluem córnea, esclera, estruturas intraoculares, fórnices, conjuntiva palpebral/tarsal, carúncula, ponto lacrimal, margem palpebral.

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional

pM – Metástases a distância: as categorias pM0 e pMX são consideradas inapropriadas

- ☐ pM1 – Metástase a distância confirmada microscopicamente

-Manual de Laudos.indb 259 22/10/13 2:11 PM

PARTE III MELANOMA DA CONJUNTIVA (C69.0)

I. Identificação

II. Informações clínicas

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia incisional
☐ Biópsia excisional
☐ Outro (especificar) _____

Margens identificadas pelo cirurgião

☐ Sim ☐ Não

IV. Exame macroscópico

Dimensões da peça _____ × _____ × _____ cm

Tumor identificável macroscopicamente

☐ Sim ☐ Não

Dimensões do tumor _____ × _____ × _____ cm

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico (representa a origem do tumor primário)

☐ GX – A origem não pode ser avaliada
☐ G0 – Originado em melanose primária adquirida sem atipia celular
☐ G1 – Originado em nevo conjuntival
☐ G2 – Originado em melanose primária adquirida com atipia celular, somente doença intraepitelial
☐ G3 – Originado em melanose primária adquirida com atipia celular e com invasão
☐ G4 – Melanoma originado de novo

V.2 Infiltração

☐ Não observada
☐ Vasos linfáticos
☐ Vasos sanguíneos
☐ Perineural

-Manual de Laudos.indb 260 22/10/13 2:11 PM

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Conjuntiva: melanoma originado em nevo conjuntival, medindo 0,4 mm de espessura, infiltrando o córion. Margens cirúrgicas livres (sendo a menor inferior a 1 mm). Estadiamento: pT1a pNx.

VII. Comentários

Eventualmente, cortes despigmentados são necessários para a análise histológica de lesões muito pigmentadas. Os cortes e a inclusão devem ser perpendiculares para permitir a medição correta da espessura do tumor. A medição é feita a partir do topo do epitélio. Os linfonodos regionais são os pré-auriculares, submandibulares e cervicais. Ver item "VII. Comentários" da p. 256.

VIII. Estadiamento histopatológico

pT – Tumor primário

- ☐ pTx – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Tumor confinado ao epitélio da conjuntiva bulbar – *in situ**
- ☐ pT1 – Melanoma da conjuntiva bulbar
  - ☐ pT1a – Tumor de até 0,5 mm de espessura com invasão do córion
  - ☐ pT1b – Tumor maior que 0,5 mm e menor que 1,5 mm de espessura com invasão do córion
- ☐ pT1c – Tumor maior que 1,5 mm de espessura com invasão do córion
- ☐ pT2 – Tumor da conjuntiva palpebral, do fórnice ou da carúncula
  - ☐ pT2a – Tumor de até 0,5 mm de espessura com invasão do córion
  - ☐ pT2b – Tumor maior que 0,5 mm e menor que 1,5 mm de espessura com invasão do córion
  - ☐ pT2c – Tumor maior que 1,5 mm de espessura com invasão do córion
- ☐ pT3 – Tumor invade olho, pálbebra, sistema nasolacrimal, seios ou órbita
- ☐ pT4 – Tumor invade o sistema nervoso central

*** Nota:** Melanoma *in situ* (pTis) inclui melanose primária adquirida atípica, com substituição de mais de 75% da espessura do epitélio e com células epitelioides (citoplasma abundante, núcleos vesiculosos ou com nucléolos proeminentes) e/ou presença de ninhos intraepiteliais de células atípicas.

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional

-Manual de Laudos.indb 261 22/10/13 2:11 PM

pM – Metástases a distância: as categorias pM0 e pMX são consideradas inapropriadas

☐ pM1 – Metástase a distância confirmada microscopicamente

Bibliografia

McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, Jakobiec FA. Tumors of the eye and ocular adnexa. 3th series. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, Fascicle 12, 1994.

Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind Ch (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. 7. ed. International Union Against Cancer (UICC). New York: Wiley, 2009.

Spencer WH. Ophthalmic pathology. An atlas and textbook. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.

Yanoff M, Fine BS. Ocular pathology. 5. ed. Philadelphia: Mosby, 2002.

-Manual de Laudos.indb 262 22/10/13 2:11 PM

12.5

NEOPLASIAS OCULARES: TUMORES DA ÓRBITA

Moacyr Pezati Rigueiro

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Margens cirúrgicas (especificar) _____

III. Exame de congelação (descrever)

_____

IV. Exame macroscópico (ver Comentário IX.1)

Dimensões da peça _____ × _____ × _____ cm

Dimensões do tumor _____ × _____ × _____ cm

Aspecto do tumor

- ☐ Cístico
- ☐ Sólido
  - ☐ Circunscrito
  - ☐ Difuso

V. Diagnóstico

V.1 Tipo histológico (ver Comentário IX.2)

- ☐ Cisto dermoide
- ☐ Fibromatose

-Manual de Laudos.indb 263 22/10/13 2:11 PM

☐ Lipoma
☐ Rabdomiossarcoma
☐ Neurofibroma
☐ Pseudotumor inflamatório
☐ Linfoma não Hodgkin (especificar o tipo) _____
☐ Outro (especificar) _____

V.2 Grau histológico (se aplicável)

Para tumores de partes moles, seguir o recomendado no Capítulo 15 – Tumores de partes moles e no Capítulo 18 – Neoplasias ósseas.

V.3 Infiltração (se aplicável)

☐ Não observada
☐ Vasos linfáticos
☐ Vasos sanguíneos
☐ Perineural

VI. Diagnóstico final (exemplos)

1. Órbita direita – linfoma B da zona marginal extranodal.
2. Órbita esquerda – neurofibroma difuso. Margens cirúrgicas livres.

VII. Estadiamento patológico (ver Comentário IX.3)

VIII. Exame imuno-histoquímico

Se aplicável, seguir a padronização para laudos imuno-histoquímicos do Comitê de Imuno-histoquímica da Sociedade Brasileira de Patologia.

IX. Comentários

IX.1 As órbitas são limitadas pelas cavidades ósseas, que contêm os olhos e seus anexos. Além do globo ocular propriamente dito e do nervo óptico, também contêm tecido conectivo, tecido adiposo, musculatura estriada e bainhas meníngeas, podendo, portanto, ser sede de uma grande variedade de lesões. A macroscopia das lesões de órbita, em conjunto com dados clínicos, pode direcionar e restringir o diagnóstico final. Cistos dermoides são as lesões císticas mais comuns e predominam na infância. Lesões em adultos com mais frequência têm aspecto difuso e infiltrativo, sendo mais frequentes as lesões de derivação linfoide ou metastáticas.

IX.2 Como já mencionado, o conteúdo da órbita pode dar origem a lesões de histogênese diversa. A depender do diagnóstico, o patologista deve referir-se a capítulos

-Manual de Laudos.indb 264 22/10/13 2:11 PM

específicos para correta graduação das lesões, caso aplicável. Com relação às lesões linfoides da órbita, o exame imuno-histoquímico (e, se necessário, hibridização *in situ*) deve ser utilizado como auxiliar no diagnóstico das doenças hematolinfoides.

IX.3 A adequada representação das margens cirúrgicas é necessária para aumentar a acurácia do estadiamento patológico. Por exemplo, em caso de rabdomiossarcoma, aplica-se tanto o estadiamento TNM (OMS/WHO) quanto o preconizado pelo Intergroup Rhabdomiososarcoma Studies I-III. Outros sarcomas de órbita são classificados segundo o sistema da American Joint Committee on Cancer (a seguir).

X. Sarcoma de órbita – estadiamento TNM

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor menor ou igual a 15 mm na maior dimensão
- ☐ pT2 – Tumor maior do que 15 mm na maior dimensão
- ☐ pT3 – Tumor de qualquer tamanho com invasão difusa dos tecidos orbitais ou das paredes ósseas
- ☐ pT4 – Tumor invade além da órbita para seios adjacentes e crânio

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional

pM – Metástases a distância

- ☐ pM1 – Metástase a distância

Bibliografia

Font RL, Croxatto JO, Rao NA. AFIP atlas of tumor pathology series 4. Tumors of the orbit. ARP/AFP, 2006.

Rubin T, Hansen JT. TNM staging atlas with oncoanatomy. Orbit sarcomas, lymphomas and lacrimal gland carcinomas. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Yanoff M, Fine BS. Ocular pathology. Orbit. Mosby, 2002.

-Manual de Laudos.indb 265 22/10/13 2:11 PM

13

TUMORES DO CORAÇÃO

Fábio Rocha Fernandes Távora
Geanete Pozzan

Não são incluídos tumores hematopoéticos.

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C.38 Neoplasia maligna do coração

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Sítio do tumor em exame de imagem realizado (ecocardiografia transtorácica ou transesofágica; TC; RM)

- ☐ Pericárdio
- ☐ Ventrículo direito
- ☐ Ventrículo esquerdo
- ☐ Átrio direito
- ☐ Átrio esquerdo
- ☐ Septo interventricular
- ☐ Superfície valvar (especificar valva) _____
- ☐ Grandes vasos (especificar) _____

II.2 Arritmias recentes

- ☐ Sim
- ☐ Não

-Manual de Laudos.indb 266 22/10/13 2:11 PM

II.3 História de tumores em outros sítios, incluindo tumores benignos da pele (mixoma)

☐ Não

☐ Sim (especificar) _____

III. Procedimento

☐ Biópsia diagnóstica

☐ Biópsia excisional

☐ Ressecção cirúrgica extensa

☐ Transplante cardíaco

IV. Macroscopia

Tamanho da amostra _____ × _____ × _____ cm*

Presença de miocárdio ou tecido valvar normal

☐ Sim ☐ Não

Lesão

☐ Única ☐ Múltipla

Padrão

☐ Papilífero ☐ Encapsulado

☐ Sólido ☐ Múltiplos fragmentos

☐ Friável ☐ Séssil

☐ Pediculado

*** Nota:** Não existe estadiamento TNM publicado para tumores do coração. Deve-se sempre relatar o maior diâmetro do tumor em peças de ressecção. Acometimento de tecido adjacente, invasão linfovascular e graduação histológica são outros parâmetros independentes que podem estimar prognóstico (Butnor et al., 2009).

V. Tipo histológico (Figura 1)

V.1 Massas que podem simular tumores

☐ Trombo de parede

☐ Excrescências de Lambl

V.2 Tumores benignos

☐ Rabdomioma

☐ Cardiomiopatia histiocitoide

☐ Hamartoma de cardiomiócitos maduros

☐ Rabdomioma celular do adulto

☐ Mixoma cardíaco

☐ Fibroelastoma papilar

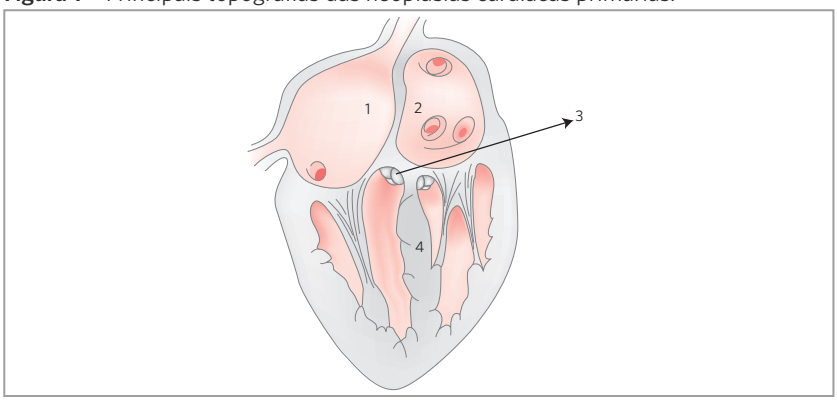
-Manual de Laudos.indb 267 22/10/13 2:11 PM

- ☐ Hemangioma
- ☐ Fibroma cardíaco
- ☐ Tumor miofibroblástico inflamatório
- ☐ Lipoma
- ☐ Tumor cístico do nó atrioventricular

V.3 Tumores malignos

- ☐ Angiossarcoma
- ☐ Hemangioendotelioma epitelioide
- ☐ Sarcoma pleomórfico indiferenciado/fibro-histiocitoma maligno
- ☐ Fibrossarcoma/fibrossarcoma mixoide
- ☐ Rabdomiossarcoma
- ☐ Leiomiossarcoma
- ☐ Sarcoma sinovial
- ☐ Lipossarcoma
- ☐ Osteossarcoma
- ☐ Linfomas cardíacos
- ☐ Tumores metastáticos

Figura 1 Principais topografias das neoplasias cardíacas primárias.



1. Tumores do átrio direito são leiomiossarcomas que se originam da veia cava (Burke e Virmani, 1996), angiossarcomas e, menos frequentemente, mixomas cardíacos.
2. Tumores do átrio esquerdo são, na maioria, mixomas cardíacos, sarcomas indiferenciados e outros sarcomas (fibrossarcoma, mixofibrossarcoma, fibro-histiocitoma maligno e rabdomiossarcoma).
3. Fibroelastomas papilares estão comumente presentes nas superfícies valvulares. Tumores miofibroblásticos inflamatórios e mixomas também podem apresentar tumores valvares.
4. Tumores intramurais podem ter histologia bastante variada. Em adultos, considerar sarcomas e, entre os diferenciais mais importantes, linfomas e neoplasias metastáticas. Na infância, rabdomiomas, fibromas e cardiomiopatia histiocitoide devem ser considerados.

-Manual de Laudos.indb 268 22/10/13 2:11 PM

V.4 Tumores pericárdicos

- ☐ Tumor fibroso solitário
- ☐ Mesotelioma maligno
- ☐ Tumores de células germinativas
- ☐ Tumores metastáticos

VI. Grau histológico (para tumores malignos)*

- ☐ Não se aplica
- ☐ Não pode ser determinado
- ☐ Grau 1
- ☐ Grau 2
- ☐ Grau 3

*** Nota:** A maioria dos tumores malignos cardíacos é identificada como sarcoma indiferenciado, e a graduação de sarcomas da Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) deve ser utilizada. O sistema leva em conta a diferenciação celular, a contagem mitótica e a presença/extensão de necrose. Para maiores detalhes, ver o Capítulo 15 – Tumores de partes moles.

VII. Margem

- ☐ Não se aplica
- ☐ Ausência de acometimento de tecido adjacente
- ☐ Acometimento de tecido adjacente (especificar margem comprometida) ____
- ☐ Acometimento de outro órgão (especificar) _____

VIII. Efeito do tratamento

☐ Ausente ☐ Presente

IX. Invasão linfovascular

☐ Ausente ☐ Presente

X. Outros achados patológicos

_____

XI. Diagnóstico final (exemplos)

1. Mixoma cardíaco do átrio esquerdo (septo interatrial), medindo 5 × 3,5 × 3 cm. Lesão única, pediculada, de superfície papilar. Presença de miocárdio preservado na periferia da lesão. Margens de ressecção cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico.

-Manual de Laudos.indb 269 22/10/13 2:11 PM

2. Angiossarcoma cardíaco do átrio direito, grau histológico 3 (FNCLCC): presença de 18 mitoses/10 CGA. Presença de necrose comprometendo 60% da massa tumoral. Lesão única, séssil, de superfície bosselada, medindo 3,5 × 2 × 1,5 cm. Presença de infiltração miocárdica na periferia da lesão. Presença de invasão linfovascular. Margem de ressecção cirúrgica profunda comprometida pela neoplasia. Demais margens livres de comprometimento neoplásico.

XII. Considerações gerais

Os tumores cardíacos são neoplasias raras, frequentemente estimados entre 0,0017 e 0,3%. Destes, 75% são neoplasias benignas (Burke e Tavora, 2010). Os tumores metastáticos, geralmente localizados no coração direito, são 20 vezes mais frequentes que as neoplasias primárias.

Mais de 80% dos tumores cardíacos ressecáveis são mixomas. São neoplasias pediculadas ou sésseis, localizadas na parede atrial esquerda junto à fossa oval (Grebenc et al., 2000; Padalino et al., 2012).

Em exames de imagem, trombos murais podem ser confundidos com lesões neoplásicas, principalmente se estiverem presentes na parede do átrio esquerdo, sendo diagnóstico diferencial dos mixomas cardíacos sésseis. Trombos ventriculares são frequentes em casos de cardiomiopatia dilatada.

Os hemangiomas geralmente são lesões pequenas, intramurais ou endocárdicas. Em algumas ocasiões, hemangiomas endocárdicos podem ser interpretados de forma errônea histologicamente como mixomas cardíacos. Hemangiomas não apresentam imunomarcação para calretinina e possuem, de modo geral, células pericíticas positivas para actina de músculo liso.

Fibroelastomas papilares também podem ser confundidos com mixomas, embora a histologia seja bastante distinta. A maioria deles apresenta-se na superfície valvular, mas pode ocorrer no endocárdio atrial ou ventricular (Burke e Virmani, 1996). Não são considerados, por muitos, neoplasias verdadeiras, mas processos reacionais ou hamartomatosos.

Tumores cardíacos na infância são incomuns e possuem histologia distinta que, eventualmente, pode levar à dificuldade diagnóstica. O mais comum é o rabdomioma, tumor da parede ventricular. Existe associação dessa neoplasia com esclerose tuberosa, na qual as lesões, em geral múltiplas, podem regredir espontaneamente (Burke e Virmani, 1991). Fibromas cardíacos são tumores do primeiro ano de vida, geralmente únicos com predileção para a parede livre do ventrículo esquerdo ou septo interventricular. A cardiomiopatia histiocitoide é uma doença genética rara que se apresenta como nódulos amarelados, subendocárdicos, ocasionalmente aco-

-Manual de Laudos.indb 270 22/10/13 2:11 PM

metendo o epicárdio. Outros tumores menos comuns são os de células germinativas e sarcomas pediátricos (Thomas-de-Montpreville et al., 2007).

As neoplasias malignas representam 10% dos casos ressecados cirurgicamente, a maior parte delas composta por sarcomas indiferenciados que comprometem particularmente o átrio esquerdo e, menos frequentemente, as paredes ventriculares. Os rabdomiossarcomas, ao contrário dos demais sarcomas cardíacos, têm localização ventricular mais frequente (50%), na mesma proporção que as lesões de localização atrial esquerda.

O átrio direito é o sitio mais frequente dos angiossarcomas, seguido das demais câmaras cardíacas e do pericárdio. Ao contrário dos demais sarcomas, o comprometimento do átrio esquerdo é raro (Tazelaar et al., 1992).

Tumores dos grandes vasos também são tumores mesenquimais malignos na maioria dos casos, sendo os leiomiossarcomas mais comuns na veia cava, e os sarcomas indiferenciados intimais na artéria pulmonar.

Dentre as neoplasias primárias do pericárdio, além do angiossarcoma, vale ressaltar os mesoteliomas, que se manifestam como lesões difusas, e o tumor fibroso solitário, que, como na pleura, costuma apresentar-se como lesão nodular bem delimitada. Assim como no coração, as metástases são mais frequentes do que o comprometimento primário no pericárdio. O comprometimento pericárdico secundário é mais frequentemente oriundo de neoplasias pulmonares, mamárias, linfomas, leucemias e melanomas.

As metástases cardíacas e os linfomas cardíacos não são abordados neste capítulo.

Bibliografia

Burke AP, Tavora F. Practical cardiovascular pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Burke AP, Virmani R. Cardiac rhabdomyoma: a clinicopathologic study. Mod Pathol 1991; 4(1):70-4.

Burke AP, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. In: Sobin LH (ed.).Atlas of tumor pathology. 3. ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.

Butnor K, Beasley MB, Mckenna R, Okby N, Rogli V, Tazelaar H et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary malignant tumors of the heart. College of American Pathologists, 2009.

Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000; 20(4):1073-103.

-Manual de Laudos.indb 271 22/10/13 2:11 PM

Padalino MA, Vida VL, Boccuzzo G, Tonello M, Sarris GE, Berggren H et al. Surgery for primary cardiac tumors in children: early and late results in a multicenter European congenital heart surgeons association study. Circulation 2012; 126(1):22-30.
Tazelaar HD, Locke TJ, McGregor CG. Pathology of surgically excised primary cardiac tumors. Mayo Clin Proc 1992; 67(10):957-65.
Thomas-de-Montpreville V, Nottin R, Dulmet E, Serraf A. Heart tumors in children and adults: clinicopathological study of 59 patients from a surgical center. Cardiovasc Pathol 2007; 16(1):22-8.

-Manual de Laudos.indb 272 22/10/13 2:11 PM

14

TUMORES DO TIMO

Eduardo Moreira de Queiroga
Carlos Eduardo Bacchi

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C37 Neoplasia maligna do timo
D15.0 Timo

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

- ☐ Mediastino anterior
- ☐ Mediastino médio
- ☐ Mediastino posterior

II.2 Sintomas associados (especificar) _____

II.3 História de miastenia *gravis* ou outro processo autoimune/paraneoplásico (especificar) _____

II.4 História de cirurgia torácica prévia por doença neoplásica (especificar) _____

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Timo
- ☐ Timo e outras estruturas (especificar) _____
- ☐ Não referido

-Manual de Laudos.indb 273 22/10/13 2:11 PM

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Timectomia
- ☐ Timectomia parcial
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina a 10%
- ☐ Formalina não especificada

IV.2 Dimensões do espécime

Medidas _____ × _____ × _____ cm

IV.3 Peso _____ g

IV.4 Tamanho do tumor_____ × _____ × _____ cm

IV.5 Condições da cápsula

- ☐ Presente (identificável)
- ☐ Ausente (não identificável)
- ☐ Rota
- ☐ Íntegra

IV.6 Tecidos anexos

- ☐ Gordura mediastinal
- ☐ Pleura
- ☐ Pulmão
- ☐ Parede torácica
- ☐ Pericárdio
- ☐ Outros (especificar) _____

IV.7 Processamento macroscópico

- ☐ Descrever a superfície da peça cirúrgica, pintar, pesar e medir o espécime em três dimensões
- ☐ Observar as estruturas anexas à peça cirúrgica (nervo, pulmão, pleura, pericárdio, etc.), descrevê-las e medi-las
- ☐ Cortar o espécime ao longo do maior eixo e, se possível, fotografar a superfície de corte

-Manual de Laudos.indb 274 22/10/13 2:11 PM

- ☐ Descrever o tumor: coloração, textura, nodularidade, necrose, septos fibrosos, hemorragia, calcificação, degeneração cística
- ☐ Identificar se há cápsula visível em torno do tumor e descrevê-la
- ☐ Observar o timo residual não neoplásico adjacente ao tumor. Quando não involuído, apresenta cor amarelada e aspecto lobulado. Se involuído, pode apresentar aspecto semelhante ao tecido adiposo
- ☐ Representação do tumor para a histologia: fazer pelo menos um cassete para cada centímetro da lesão (considerando o maior eixo do tumor). Se a superfície de corte do tumor for variegada, é recomendável fazer cortes extras para assegurar-se de que todas as áreas foram adequadamente representadas
- ☐ Se o tumor for encapsulado, é importante que a maioria dos cortes contenha o tumor e a relação com a cápsula (a superfície externa deve estar pintada)
- ☐ Se o tumor for predominantemente cístico, amostrá-lo extensamente (pelo menos dois cortes para cada centímetro da lesão), com particular atenção para as áreas sólidas, pois vários tumores do timo podem apresentar degeneração cística (incluindo seminoma, linfoma de Hodgkin, timoma, etc.)
- ☐ Fazer cortes representando as estruturas adjacentes (pleura, pericárdio, pulmão, diafragma)
- ☐ Se a peça cirúrgica apresentar timo residual, incluir fragmentos representativos
- ☐ Se algum linfonodo for identificado, anotar as medidas, localização anatômica e incluí-los na totalidade

Nota: A dissecção de linfonodos não é realizada rotineiramente em timectomias por timoma.

IV.8 Roteiro de relatório macroscópico

O espécime é recebido, fixado em formalina, a fresco ou outro, devidamente identificado, referido como "timoma ou excisão ou timectomia ou outro", e consiste em cor, consistência, forma e massa de aspecto de partes moles que mede _____ × _____ × _____ cm. A superfície externa é lisa/macia, brilhante/irregular, multinodular/hemorrágica e contém segmento de pulmão e/ou diafragma e/ou pleura e/ou pericárdio, etc. que mede(m) _____ × _____ × _____ cm. Os cortes revelam massa bem delimitada completa ou incompletamente envolta por cápsula fibrosa que mede _____ cm de espessura máxima. O tumor mede _____ × _____ × _____ cm, é composto por tecido cor/consistência/homogêneo variegado com lobulação/áreas de necrose/hemorragia/calcificação/degeneração cística. Uma pequena porção de tecido tímico residual é identificada na periferia da massa. Cortes representativos foram submetidos ao exame microscópico.

-Manual de Laudos.indb 275 22/10/13 2:11 PM

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

V.1.1 Timoma (OMS, 2004)

- ☐ Timoma tipo A
- ☐ Timoma tipo AB
- ☐ Timoma tipo B1
- ☐ Timoma tipo B2
- ☐ Timoma tipo B3
- ☐ Outros (variantes): timoma micronodular com estroma linfoide, timoma metaplásico, timoma esclerosante, timoma microscópico, lipofibroadenoma

V.1.2 Carcinoma tímico (OMS, 2004)

- ☐ Carcinoma escamoso
- ☐ Carcinoma basaloide
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
- ☐ Carcinoma do tipo linfoepitelioma
- ☐ Carcinoma sarcomatoide
- ☐ Carcinoma de células claras
- ☐ Adenocarcinoma
- ☐ Adenocarcinoma papilífero
- ☐ Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
- ☐ Carcinoma neuroendócrino bem diferenciado
  - ☐ Carcinoide típico ☐ Carcinoide atípico
- ☐ Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- ☐ Outras variantes raras (especificar) _____

V.2 Extensão tumoral

- ☐ Não detectada
- ☐ Pleura
- ☐ Pericárdio
- ☐ Diafragma
- ☐ Parênquima pulmonar (especificar lobo pulmonar) _____
- ☐ Outros (especificar)_____

-Manual de Laudos.indb 276 22/10/13 2:11 PM

V.3 Invasão angiolinfática

☐ Não detectada ☐ Detectada

V.4 Invasão perineural

☐ Não detectada ☐ Detectada

V.5 Linfonodos regionais

☐ Não identificados ☐ Ausência de metástase

☐ Presença de metástase

☐ Número de linfonodos examinados _____

☐ Número de linfonodos envolvidos _____

V.6 Achados patológicos adicionais

☐ Alterações involutivas na área de timo não neoplásico

☐ Fibrose

☐ Hiperplasia cortical

☐ Alteração cística no tumor

☐ Alteração cística no timo adjacente

☐ Outros (especificar)_____

V.7 Efeitos de tratamento

☐ Não aplicáveis ☐ Não podem ser determinados

☐ Presentes (especificar porcentagem de tumor residual viável) _____

V.8 Margens

☐ Não podem ser determinadas

☐ Ausência de envolvimento pelo tumor: distância do tumor para a margem mais próxima _____ mm

☐ Margem comprometida

Nota: A timectomia envolve dissecção e mobilização do timo do pericárdio e da pleura mediastinal. Na maior partes dos espécimes, a superfície posterior constitui a verdadeira margem cirúrgica. Essa superfície posterior da timectomia é de difícil identificação, sendo importante o contato com o cirurgião para a orientação do espécime antes de iniciar o processamento macroscópico. Alguns espécimes de timectomia apresentam ainda estruturas anexas (pleura, diafragma, pericárdio). As margens dessas estruturas devem ser identificadas pelo cirurgião e pintadas para facilitar a análise microscópica das margens cirúrgicas.

-Manual de Laudos.indb 277 22/10/13 2:11 PM

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de timectomia: timoma tipo A (OMS, 2004), medindo ___ × ___× ___ cm, localizado no mediastino anterior. Ausência de invasão capsular. Margens cirúrgicas livres. Ausência de envolvimento neoplásico de pleura, diafragma e pericárdio. Timo residual de aspecto involutivo. Estadiamento patológico: 0 (tumor encapsulado) (Classificação de Moran, 2012).

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento patológico dos timomas (classificação de Masaoka modificada)

- ☐ I – Tumor encapsulado (macroscópica e microscopicamente) (inclui invasão capsular parcial – não transmural)
- ☐ IIa – Invasão microscópica transcapsular
- ☐ IIb – Invasão capsular macroscópica
- ☐ III – Invasão macroscópica de órgãos adjacentes
- ☐ IVa – Disseminação pleural ou pericárdica
- ☐ IVb – Disseminação hematogênica ou linfática
- ☐ Não pode ser determinado

VII.2 Estadiamento patológico dos timomas (classificação de Moran et al., 2012)

- ☐ 0 – Tumor encapsulado
- ☐ I – Tumor invade tecido adiposo peritímico
- ☐ II – Invasão direta
  - ☐ IIA – Veia inonimada, pleura mediastinal ou pulmão
  - ☐ IIB – Pericárdio
  - ☐ IIC – Grandes vasos (aorta, veia cava superior) ou coração
- ☐ III – Doença metastática
  - ☐ IIIA – Estruturas intratorácicas (diafragma, linfonodos)
  - ☐ IIIB – Estruturas extratorácicas

VII.2.1 Informações com relação à recente proposta de estadiamento desenvolvida por Moran et al. (2012)

- Estádio 0: timoma encapsulado é um tumor envolto por cápsula de tecido fibroconectivo e restrito a ela, ou seja, a integridade da cápsula é preservada. Também são incluídos na categoria de timoma encapsulado (timoma não invasivo) os casos com invasão parcial da cápsula (o tecido tumoral é observado em meio ao tecido conectivo capsular, sem ultrapassar a cápsula totalmente).

-Manual de Laudos.indb 278 22/10/13 2:11 PM

- Estádio I: a neoplasia ultrapassa totalmente a cápsula fibrosa (a integridade capsular não está preservada) e penetra o tecido adiposo peritímico sem, contudo, envolver estruturas anatômicas vizinhas, como a pleura, pericárdio ou grandes vasos.
- Estádio IIA: o tumor envolve a veia inonimada, pleura ou parênquima pulmonar. A identificação da veia inonimada é difícil e requer a orientação por parte do cirurgião, de maneira ideal no momento da ressecção. Uma vez identificado o vaso, a neoplasia pode ser encontrada envolvendo a parede do vaso ou invadindo-o. O acometimento pleural é considerado quando há comprometimento da camada fibrosa submesotelial.
- Estádio IIB: a neoplasia envolve o pericárdio. A invasão da camada fibrosa submesotelial também deve ser considerada com acometimento pericárdico.
- Estádio IIC: o tumor pode envolver qualquer um dos grandes vasos por continuidade na parede do vaso ou penetrando-o diretamente. Também é considerado estádio IIC o caso em que há extensão direta ao músculo cardíaco.
- Estádio IIIA: o tumor invade o diafragma não por extensão direta, e sim por implantação por gravidade. A neoplasia deve envolver o músculo esquelético.
- Estádio IIIB: o tumor se estende para qualquer estrutura extratorácica.

As Figuras 1 a 3, a seguir, exemplificam os diferentes estádios tumorais propostos por Moran et al.

VII.3 Estadiamento patológico dos carcinomas tímicos (pTNM) (não se aplica aos timomas)

pT – Tumor primário

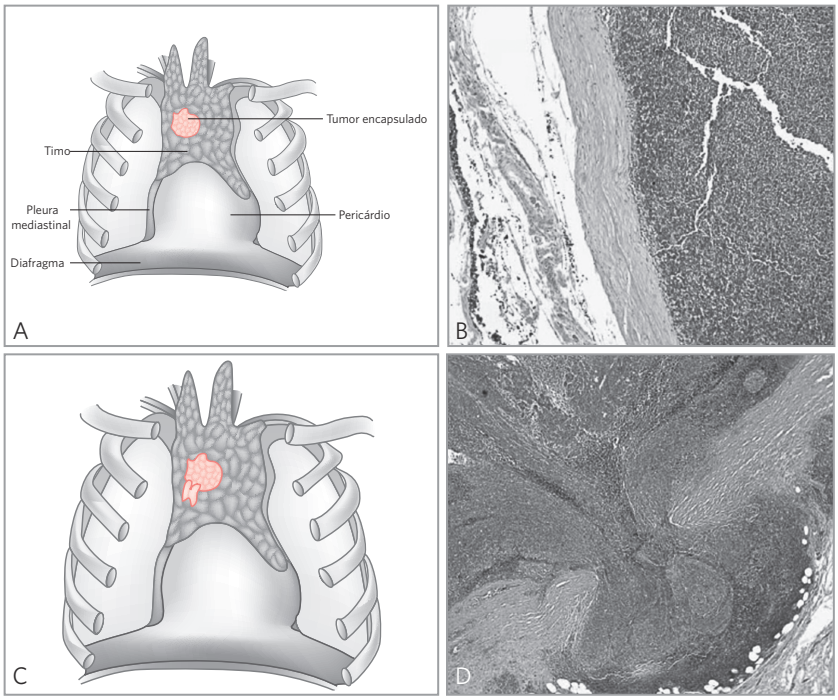
- ☐ pTx – Não avaliável
- ☐ pT0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor completamente encapsulado
- ☐ pT2 – Tumor invade tecido conectivo pericapsular
- ☐ pT3 – Tumor invade estruturas vizinhas, como pericárdio, pleura mediastinal, parede torácica, grandes vasos e pulmão
- ☐ pT4 – Tumor com disseminação pleural ou pericárdica

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não avaliáveis
- ☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodos do mediastino anterior

-Manual de Laudos.indb 279 22/10/13 2:11 PM

Figura 1 Representação esquemática dos timomas, estádios 0 e I.



Estádio 0: (A) tumor encapsulado; (B) características histológicas de timoma encapsulado – presença de faixa de tecido fibroconectivo denso separando o tumor do tecido adiposo (HE, x10). Estádio I: (C) invasão do tecido adiposo peritímico; (D) características histológicas de timoma invasivo – o tumor invade a cápsula (HE, x10).
Fonte: adaptada de American Society of Clinical Pathology.

☐ pN2 – Metástase em outros linfonodos intratorácicos, excluindo os do mediastino anterior
☐ pN3 – Metástase em linfonodos escalenos e/ou supraclaviculares

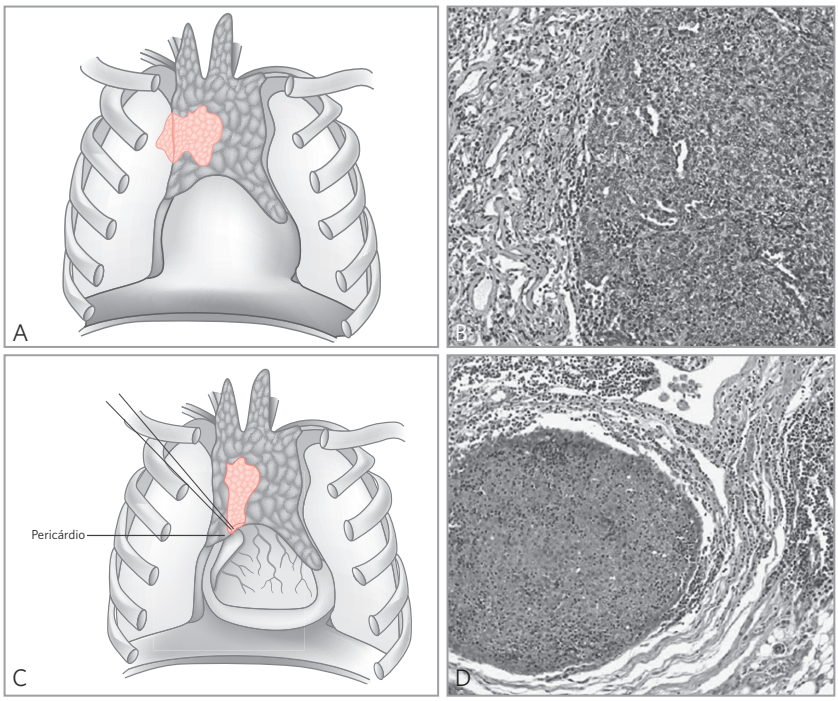
pM – Metástases a distância

☐ Não aplicável
☐ pM1 – Metástase a distância: especificar sítio _____

Nota: Não há nenhum protocolo TNM oficialmente autorizado pela AJCC ou UICC para o estadiamento das neoplasias epiteliais do timo. Este estadiamento é, portanto, uma adaptação para uso prático.

-Manual de Laudos.indb 280 22/10/13 2:11 PM

Figura 2 Representação esquemática dos timomas, estádios IIA e IIB.



Estádio IIA: (A) invasão por continuidade da pleura mediastinal, pulmão e/ou veia inonimada; (B) invasão do parênquima pulmonar (HE, x20). Estádio IIB: (C) invasão do pericárdio; (D) exemplo de invasão do pericárdio (HE, x20).
Fonte: adaptada de American Society of Clinical Pathology.

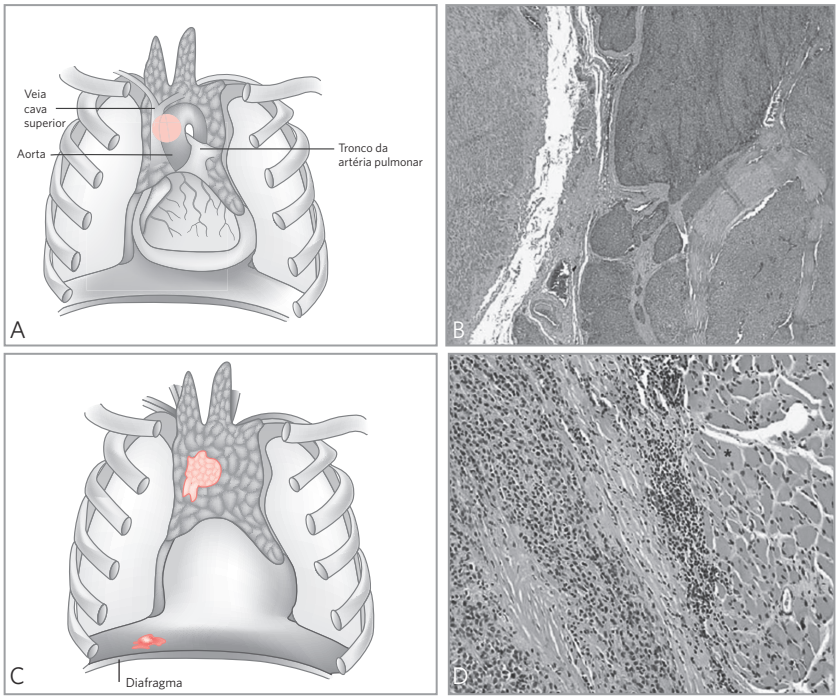
VIII. Considerações gerais

VIII.1 Neoplasias epiteliais do timo, embora raras, são os tumores primários mais comuns do mediastino anterior. Apresentam espectro diversificado, que inclui neoplasias de baixo grau (timoma), de grau intermediário (timoma tipo B3) e de comportamento biológico agressivo (carcinoma tímico). Embora o mediastino anterossuperior corresponda à localização mais frequente deste grupo de tumores, neoplasias epiteliais tímicas têm sido descritas em outras localizações, como mediastino posterior, e em regiões anatômicas extramediastinais, como pleura, região cervical, tireoide e pulmão.

VIII.2 O timoma é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como neoplasia originária de/ou exibindo diferenciação epitelial tímica. Apresenta caracterís-

-Manual de Laudos.indb 281 22/10/13 2:12 PM

Figura 3 Representação esquemática dos timomas, estádios IIC e IIIA.



Estádio IIC: (A) invasão dos grandes vasos e coração; (B) timoma invadindo veia cava superior (HE, x10). Estádio IIIA: (C) implante tumoral no diafragma; (D) timoma envolvendo o diafragma (HE, x10).
Fonte: adaptada de American Society of Clinical Pathology.

ticas organotípicas de diferenciação tímica, isto é, lobulação, espaços perivasculares, dupla população celular (epitelial e linfoide), com número variável de linfócitos T imaturos, áreas de diferenciação medular, em menor ou maior grau, e ausência de características citológicas de malignidade.

A classificação proposta pela OMS para os timomas (Tabela 1) é recomendada pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP). Todavia, sabe-se que a classificação dos timomas é complexa e que existem dificuldades de reprodutibilidade para o uso dessa classificação entre os patologistas. Dessa forma, outros esquemas de classificação podem ser usados.

VIII.3 O carcinoma tímico é definido pela OMS como neoplasia epitelial maligna com atipias citológicas, invasão e ausência de características organotípicas de diferenciação tímica. Os carcinomas tímicos, de uma forma geral, apresentam compor-

-Manual de Laudos.indb 282 22/10/13 2:12 PM

Tabela 1 Classificação dos timomas (OMS, 2004).

Tipo de linfoma	Descrição	Frequência
A	Timoma medular/de células fusiformes	4 a 19%
AB	Misto	15 a 43%
B1	Rico em linfócitos/predominantemente cortical	6 a 17%
B2	Cortical	18 a 42%
B3	Atípico	7 a 25%

tamento biológico agressivo, são mais frequentemente observados em adultos entre 30 e 60 anos de idade e, geralmente, no momento do diagnóstico, encontram-se em estádio avançado. Os carcinomas tímicos, em geral, não estão associados à miastenia *gravis* ou outras doenças autoimunes. Em razão da complexa origem embrionária do timo e da ausência de características de diferenciação tímica, os carcinomas tímicos são bastante heterogêneos morfologicamente. Há vários subtipos histológicos de carcinoma tímico que apresentam superposição morfológica com carcinomas de outras localizações anatômicas, incluindo: carcinoma escamoso, carcinoma basaloide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma indiferenciado tipo linfoepitelioma, carcinoma sarcomatoide, carcinossarcoma, adenocarcinoma, carcinoma anaplásico, carcinoma rabdoide, carcinoma neuroendócrino, entre outros. O diagnóstico de carcinoma tímico só pode ser confirmado quando não houver evidência de outra neoplasia, do mesmo tipo histológico, em outra localização anatômica. Os tumores neuroendócrinos do timo são divididos em duas categorias: carcinoma neuroendócrino bem diferenciado, que engloba o carcinoide típico e o carcinoide atípico; e carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado, do qual fazem parte o carcinoma neuroendócrino de pequenas células e o carcinoma neuroendócrino de grandes células. Os mesmos critérios usados na classificação de neoplasia neuroendócrina do pulmão são aplicados na distinção entre carcinoides típico e atípico do timo. A justificativa para incluir o carcinoide típico do timo no grupo de carcinoma neuroendócrino bem diferenciado se deve ao fato de que mesmo tumores aparentemente inocentes, pequenos e encapsulados apresentam capacidade de recorrência e metástase a distância.

VIII.4 Estudo imuno-histoquímico: o componente neoplásico dos timomas, ou seja, as células epiteliais, expressam invariavelmente citoceratina. Os anticorpos anticitoceratina de amplo espectro (p. ex., coquetel de anticorpos monoclonais AE1/AE3) são ideais na caracterização das células neoplásicas do timoma. Caracteristicamente, os timomas expressam citoceratina em padrão "dendrítico" ou "anastomosante", com exceção do timoma medular em que a positividade é do tipo citoplasmático. Praticamente todos os subtipos de timomas são positivos para citoceratinas 5/6, 7,

-Manual de Laudos.indb 283 22/10/13 2:12 PM

14 e 19 e negativos para citoceratina 20. Independentemente do subtipo histológico, todos os timomas são positivos, em padrão nuclear, para proteína P63. Outro achado imuno-histoquímico característico dos timomas é a positividade para CD20, em padrão de membrana, que ocorre em 70 a 90% dos casos especialmente nos subtipos A e AB. O CD5 é negativo nos timomas. Há certa peculiaridade no imunofenótipo da população linfoide dos timomas. Em praticamente todos os timomas, os linfócitos de fundo apresentam imunofenótipo de imaturidade linfoide, ou seja, CD1a+, TdT+ e CD99+. É importante salientar, contudo, que timomas com diferenciação medular costumam exibir maturidade da população linfoide, ou seja, CD1a-, TdT- e CD99-. Em casos de suspeita de timoma ectópico (p. ex., timomas pulmonares ou pleurais), a caracterização de população linfoide imatura é de grande valia na confirmação diagnóstica do timoma, pois essa é a única neoplasia que apresenta população de linfócitos T imaturos de permeio às células neoplásicas epiteliais. Timomas metaplásicos, que são definidos pela presença de ilhas anastomosantes de células epiteliais, em meio às células fusiformes sem atipias, apresentam linfócitos T com imunofenótipo maduro.

Os carcinomas tímicos, por sua vez, expressam CD5 (62 a 80%) e CD117 (80 a 86%). CD5 e CD117 são quase sempre negativos em timomas e não são frequentemente expressos em carcinomas de outros sítios anatômicos. Outro papel da imuno-histoquímica nesse grupo de neoplasia diz respeito à tentativa de definição do subtipo de carcinoma tímico. Por exemplo, em casos de carcinoma tímico com diferenciação neuroendócrina, os marcadores cromogranina A e sinaptofisina devem ser incluídos no painel. Por outro lado, carcinomas tímicos com diferenciação escamosa são positivos para citoceratinas de alto peso molecular, além da proteína P63.

A expressão de PAX8 também tem sido relatada em até 97% dos timomas e em 77% dos casos de carcinomas tímicos.

Bibliografia

American Society of Clinical Pathology (ASCP). Disponível em: www.ascp.org.

Moran CA, Walsh G, Suster S, Kaiser L. Thymomas II: a clinicopathologic correlation of 250 cases with a proposed staging system with emphasis on pathologic assessment. Am J Clin Pathol 2012; 137(3):451-61.

Moran CA, Weissferdt A, Kalhor N, Solis LM, Behrens C, Wistuba II et al. Thymomas I: a clinicopathologic correlation of 250 cases with emphasis on the World Health Organization schema. Am J Clin Pathol 2012; 137(3):444-50.

Ordóñez NG. Value of PAX 8 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. Adv Anat Pathol 2012; 19(3):140-51.

-Manual de Laudos.indb 284 22/10/13 2:12 PM

Rosai J. Appendix D – Standardized surgical pathology reporting for major tumor types. In: Rosai J (ed.). Ackerman's surgical pathology. Mosby, 2011.
Suster S. Thimic carcinoma: update of current diagnostic criteria and histologic types. Semin Diagn Pathol 2005; 22(3):198-21.
Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK et al. (eds.). World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics – tumours of the lung, pleura thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.

-Manual de Laudos.indb 285 22/10/13 2:12 PM

15

TUMORES DE PARTES MOLES

Fred Ellinger
Roberto Falzoni

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA (CID-10, 2010)

C45 Mesotelioma
- C45.0 Mesotelioma de pleura
- C45.1 Mesotelioma de peritônio (parietal e pélvico), mesentério, mesocólon e omento
- C45.2 Mesotelioma do pericárdio
- C45.7 Mesotelioma de outros sítios
- C45.9 Mesotelioma, não especificado

C46 Sarcoma de Kaposi em pele
- C46.1 Sarcoma de Kaposi em tecido mole
- C46.2 Sarcoma de Kaposi no palato
- C46.3 Sarcoma de Kaposi em linfonodos
- C46.7 Sarcoma de Kaposi em outros sítios
- C46.8 Sarcoma de Kaposi em múltiplos órgãos
- C46.9 Sarcoma de Kaposi, não especificado

C47 Neoplasia maligna dos nervos periféricos e do sistema nervoso autônomo
- C47.0 Nervos periféricos da face, cabeça e pescoço (exceto nervos periféricos da órbita – C69.6)
- C47.1 Nervos periféricos do membro superior, incluindo ombro
- C47.2 Nervos periféricos do membro inferior, incluindo quadril
- C47.3 Nervos periféricos do tórax
- C47.4 Nervos periféricos do abdome
- C47.5 Nervos periféricos da pelve
- C47.6 Nervos periféricos do tronco, não especificado

-Manual de Laudos.indb 286 22/10/13 2:12 PM

C47.8 Lesão sobreposta de nervos periféricos e do sistema nervoso autônomo
C47.9 Nervos periféricos e sistema nervoso autônomo, não especificado

C48 Neoplasia maligna de retroperitônio e peritônio
C48.0 Retroperitônio
C48.1 Partes específicas do peritônio (parietal e pélvico), mesentério, mesocólon e omento
C48.2 Peritônio, não especificado
C48.8 Lesão sobreposta de retroperitônio e peritônio

C49 Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e partes moles. Inclui vaso sanguíneo, bursa, cartilagem (exceto articular, laríngea e nasal), fáscia, gordura, ligamento (exceto uterino), vaso linfático, músculo, sinóvia e bainha tendinosa
C49.0 Tecido conjuntivo e partes moles de face, cabeça e pescoço (incluindo ouvido e pálpebra)
C49.1 Tecido conectivo e partes moles do membro superior, incluindo ombro
C49.2 Tecido conectivo e partes moles do membro inferior, incluindo quadril
C49.3 Tecido conectivo e partes moles de tórax, axila, diafragma, grandes vasos (exceto: coração – C38.0; mediastino – C38.1 a C38.3; e timo – C37)
C49.4 Tecido conectivo e partes moles do abdome, parede abdominal e hipocôndrio
C49.5 Tecido conectivo e partes moles da pelve, nádega, virilha e períneo
C49.6 Tecido conectivo e partes moles do tronco, não especificado
C49.8 Lesão sobreposta de tecido conjuntivo e partes moles (neoplasia maligna de tecido conjuntivo e partes moles, cujo sítio de origem não possa ser classificado em qualquer uma das categorias C47 a C49.6)
C49.9 Tecido conectivo e partes moles, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

☐ Idade e sexo _____
☐ Topografia e lateralidade _____
☐ Sintomas e duração _____
☐ Número e tamanho (cm) do(s) tumor(es) _____
☐ Velocidade de crescimento do tumor _____
☐ Extensão ao exame clínico: pele, subcutâneo, aderências a estruturas profundas, localização intracavitária e limites (circunscrito ou infiltrativo) _____

-Manual de Laudos.indb 287 22/10/13 2:12 PM

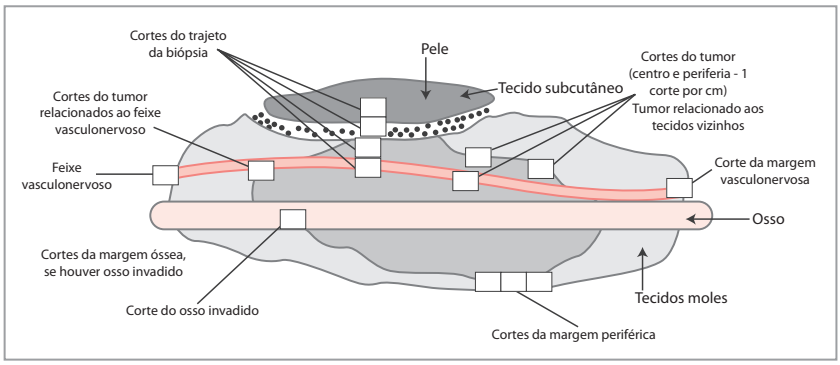
- ☐ Extensão pelos exames de imagem: pele, subcutâneo, extramuscular, aderido a fáscia, intramuscular, intermuscular, localização cavitária, retroperitônio, mediastino, contornos (circunscrito ou infiltrativo), estruturas acometidas, etc.
- ☐ Tumores prévios e evidências de recidiva
- ☐ Tratamentos prévios (cirurgia, radioterapia, quimioterapia)
- ☐ Achados cirúrgicos
- ☐ Síndromes ou história familiar

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Punção aspirativa
- ☐ Biópsia por agulha
- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
  - ☐ Excisão superficial com pele
  - ☐ Excisão superficial sem pele
  - ☐ Excisão profunda sem outras estruturas adjacentes
  - ☐ Excisão profunda com outras estruturas adjacentes (especificar) _____
- ☐ Ressecção radical (especificar estruturas) _____
- ☐ Amputação (especificar estruturas) _____

IV. Exame macroscópico (Figura 1)

Figura 1 Esquema da amostragem tecidual para a adequada avaliação histopatológica de tumores de partes moles



IV.1 Esfregaços e produto de punção aspirativa com agulha fina

- ☐ Número de lâminas _____ (fixação _____)
- ☐ Material para emblocado _____ (fixação _____)

-Manual de Laudos.indb 288 22/10/13 2:12 PM

IV.2 Fragmento(s) irregular(es)*

- ☐ Número de fragmentos _____
- ☐ Peso (conjunto)_____ g
- ☐ Medidas _____ × _____ × _____cm (três dimensões do conjunto e/ou de cada fragmento e/ou do maior e menor fragmento)

* **Nota:** Se os fragmentos forem inferiores a 3 cm, realizar clivagem e inclusão de todo o material. Se os fragmentos forem superiores a 3 cm, realizar de 1 a 2 cortes por centímetro e estocar o restante do material para recorte.

IV.3 Espécime*

- ☐ Dimensões gerais do espécime _____ × _____ × _____ cm (três dimensões)
- ☐ Composição do espécime
  - ☐ Discriminação das estruturas (especialmente pele, músculos, grandes vasos, nervos, ossos, articulações ou órgãos) _____
  - ☐ Medidas individuais dessas estruturas _____cm
  - ☐ Alterações macroscópicas dessas estruturas _____

* **Nota 1:** Orientar a peça e identificar as estruturas que a compõem antes de fatiá-la (pedir ajuda ao cirurgião, se necessário). Pintar externamente somente as áreas de margens (ver também Nota do item IV.7 Margens cirúrgicas).

* **Nota 2:** Fatiar a peça em cortes seriados, preferencialmente no sentido do maior eixo do tumor. Nas peças com osso, os cortes devem ser feitos longitudinalmente ao osso.

IV.4 Tumor*

- ☐ Não avaliável
- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Presente com limitações (especificar) _____
- ☐ Número de tumores _____
- ☐ Primário
- ☐ Metástase
- ☐ Recidiva local
- ☐ Indefinido
- ☐ Medidas (especificar três dimensões) _____ × _____ × _____cm
- ☐ Peso _____ g
- ☐ Superfícies: especificar forma, consistência (firme, gelatinosa, etc.), cor, aspecto arquitetural (sólido, fasciculado, homogêneo ou heterogêneo), presença de hemorragia, necrose, cistos ou calcificação _____
  - ☐ Externa ☐ De corte

-Manual de Laudos.indb 289 22/10/13 2:12 PM

☐ Limites
  ☐ Circunscritos
    ☐ Não encapsulados
    ☐ Pseudoencapsulados/encapsulados
    ☐ Invasão capsular macroscópica
      ☐ Presente ☐ Ausente
  ☐ Não circunscritos
    ☐ Presença de nódulos-satélite
    ☐ Neoplasia extensamente infiltrativa
  ☐ Presença de nódulos-satélite
  ☐ Não avaliáveis
☐ Profundidade/localização/estruturas acometidas pelo tumor
  ☐ Superficial
    ☐ Pele (estruturas dermoepidérmicas)
    ☐ Subcutâneo (acima da fáscia, fora do compartimento muscular)
  ☐ Profunda
    ☐ Estruturas musculares comprometidas (especificar, quando possível)
    _____
      ☐ Fáscia muscular apenas ☐ Intramuscular
      ☐ Intermuscular
    ☐ Outras estruturas acometidas (especificar, grandes vasos, nervos, ossos, articulações ou órgãos) _____
  ☐ Não avaliável

* **Nota:** Amostrar a neoplasia com 1 corte a cada centímetro do tumor. Amostrar todas as áreas de padrão macroscópico distinto (evitar amostrar necrose, fazer 1 corte para documentação). Amostrar diferentes áreas dos limites da neoplasia com os tecidos adjacentes (incluindo pele, músculos, nervos, grandes vasos e osso). Amostrar o trajeto da biópsia (se houver).

☐ Necrose*
  ☐ Ausente
  ☐ Presente (especificar porcentagem, sobretudo se igual ou inferior a 50% ou superior a 50%) _____%
  ☐ Não avaliável
☐ Outras alterações do tumor (especificar) _____

* **Nota:** Em caso de avaliação de efeito de tratamento, fazer cortes seriados a cada cm^2 da maior fatia do tumor, designados individualmente, mapeados em diagrama, independentemente de áreas de necrose.

-Manual de Laudos.indb 290 22/10/13 2:12 PM

IV.5 Pele

☐ Presente ☐ Ausente

☐ Ulceração

☐ Cicatriz cirúrgica

☐ Outras alterações (especificar) _____

IV.6 Outras estruturas não diretamente acometidas pelo tumor (músculos, grandes vasos, nervos, ossos, articulações, restante do membro ou órgãos)*

☐ Presente ☐ Ausente

☐ Alterações (especificar) _____

* **Nota:** Amostrar todas as estruturas não tumorais que exibem alterações macroscópicas.

IV.7 Margens cirúrgicas*

☐ Margens livres (presença de tecido normal entre o tumor e a margem)

☐ Topografias (especificar) _____

☐ Menor distância em relação ao tumor _____cm

☐ Margens coincidentes (exérese cirúrgica marginal ou limites da ressecção cirúrgica coincidentes com superfície íntegra do tumor)

☐ Topografias (especificar) _____

☐ Margens macroscopicamente comprometidas pelo tumor

☐ Topografias (especificar)_____

☐ Margens cirúrgicas não avaliáveis

* **Nota:** Amostrar as seguintes margens com designações específicas:

- Todas as margens mais próximas do tumor.
- Margens de pele.
- Margens de nervo e grandes vasos do(s) pedículo(s) das extremidades da peça.
- Margens ósseas (com cortes transversais).
- Margens designadas pelos cirurgiões.

IV.8 Linfonodos*

☐ Presentes ☐ Ausentes

☐ Dimensões

☐ Maior _____ × _____ × _____cm ☐ Menor _____ × _____ × _____cm

* **Nota:** Amostrar todos os linfonodos com designações específicas.

V. Exame microscópico

V.1 Neoplasia*

☐ Tipo histológico e variantes (ver última classificação da OMS)

-Manual de Laudos.indb 291 22/10/13 2:12 PM

☐ Grau, quando apropriado (graduação da FNCLCC, ver Tabelas 1 a 3)

☐ Grupo de risco de Gist, quando apropriado (ver Capítulo 42 – Tumor estromal gastrointestinal)

* **Nota:** A critério do serviço, pode ser feita descrição microscópica detalhada levando em conta a arquitetura da neoplasia, o citoplasma e o núcleo das células neoplásicas, além do estroma, da vascularização e de outros achados microscópicos.

☐ Mitoses*

☐ Não identificadas

☐ Identificadas, contagem mitótica (em 10 ou 50 CGA)

☐ Mitoses atípicas

☐ Ausentes

☐ Presentes

☐ Poucas ☐ Muitas

* **Nota:** Fazer contagem mitótica média de pelo menos 5 sequências de 10 campos de grande aumento contíguos nas áreas de maior atividade mitótica.

☐ Necrose microscópica*

☐ Ausente

☐ Presente (especificar porcentagem, sobretudo se igual ou inferior a 50% ou superior a 50%) _____%

☐ Porcentagem de necrose em secções histológicas seriadas (para avaliação de resposta terapêutica) _____%

☐ Não avaliável

☐ Hemorragia

☐ Presente ☐ Ausente

☐ Anaplasia

☐ Ausente

☐ Presente

☐ Discreta ☐ Moderada ☐ Acentuada

☐ Celularidade

☐ Baixa ☐ Média ☐ Alta

☐ Invasão vascular

☐ Ausente

☐ Presente

☐ Linfática

☐ Sanguínea

☐ Invasão em outras estruturas (especificar músculos, fáscia, nervo/espaço perineural, osso, articulação ou órgãos) _____

* **Nota:** Para efeito de graduação, usar porcentagem de necrose preferencialmente obtida no exame macroscópico.

-Manual de Laudos.indb 292 22/10/13 2:12 PM

Tabela 1 Graduação dos sarcomas de adultos*[1], segundo a FNCLCC, modificada pela OMS (2013).*[2]

Diferenciação tumoral	
Escore 1	Sarcomas semelhantes ao tecido adulto normal
Escore 2	Sarcomas não semelhantes ao tecido adulto normal, porém com diferenciação identificável ou tipos histológicos específicos (Tabela 3)
Escore 3	Sarcomas indiferenciados, sarcomas com diferenciação não definida, sarcomas de tipo histológico incerto, sarcomas embrionários e tipos histológicos específicos (Tabela 3)
Contagem mitótica	
Escore 1	0 a 9 mitoses/10 CGA
Escore 2	10 a 19 mitoses/CGA
Escore 3	20 ou mais mitoses/CGA
Necrose tumoral	
Escore 0	Ausência de necrose
Escore 1	Necrose inferior a 50% do tumor
Escore 2	Necrose igual ou superior a 50% do tumor
Graduação	
Grau 1 (G1)	Escore total igual a 2 ou 3
Grau 2 (G2)	Escore total igual a 4 ou 5
Grau 3 (G3)	Escore total igual a 6, 7 ou 8

* Nota 1: Critérios extraídos de Edge et al., 2010.

* Nota 2: Recidivas devem ser regraduadas; no entanto, tumores com efeito significativo de tratamento antineoplásico não são graduados.

Tabela 2 Estadiamento dos sarcomas convencionais segundo a AJCC (2010).

Estádio	T	N	M	Grau
IA	T1a	N0	M0	G1 ou GX
	T1b			
IB	T2a	N0	M0	G1 ou GX
	T2b			

(continua)

-Manual de Laudos.indb 293 22/10/13 2:12 PM

Tabela 2 Estadiamento dos sarcomas convencionais segundo a AJCC (2010). (*continuação*)

Estádio	T	N	M	Grau
IIA	T1a	N0	M0	G2 ou G3
	T1b			
IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b			
III	T2a	N0	M0	G3
	T2b			
	Qualquer T	N1	M0	Qualquer G
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

Tabela 3 Escores específicos dos principais sarcomas.*[1]

Grupo histológico	Tipo histológico*[2]	Escore
Adipocítico	Lipoma atípico/lipossarcoma bem diferenciado	Sempre G1
	Lipossarcoma SOE moderadamente diferenciado	2
	Lipossarcoma SOE pouco diferenciado	3
	Lipossarcoma mixoide	2
	Lipossarcoma de células redondas	3
	Lipossarcoma desdiferenciado	3
	Lipossarcoma pleomórfico	Sempre G3
Fibroblástico/ miofibroblástico	Dermatofibrossarcoma *protuberans*	Sempre G1
	Fibrossarcoma do adulto bem diferenciado (incluindo o originário em dermatofibrossarcoma *protuberans*)	1
	Fibrossarcoma do adulto moderadamente diferenciado	2
	Fibrossarcoma infantil	Sempre G1
	Fibrossarcoma epitelioide esclerosante	3
	Sarcoma fibromixoide de baixo grau	Sempre G1
	Mixofibrossarcoma bem diferenciado	1
	Mixofibrossarcoma moderadamente diferenciado	2
	Mixofibrossarcoma pouco diferenciado	3

(continua)

-Manual de Laudos.indb 294 22/10/13 2:12 PM

Tabela 3 Escores específicos dos principais sarcomas.*1 (*continuação*)

Grupo histológico	Tipo histológico*2	Escore
Muscular liso	Leiomiossarcoma bem diferenciado*3	1
	Leiomiossarcoma moderadamente diferenciado*3	2
	Leiomiossarcoma pouco diferenciado, pleomórfico ou epitelioide*3	3
Muscular esquelético	Rabdomiossarcoma embrionário, alveolar, fusocelular e esclerosante*4	Sempre G3
	Rabdomiossarcoma pleomórfico	3
Vascular	Hemangioendotelioma epitelioide*5	2
	Angiossarcoma bem diferenciado convencional*5	2
	Angiossarcoma pouco diferenciado (incluindo variante epitelioide)*5	3
Nervo periférico	Tumor maligno do nervo periférico bem diferenciado associado a neurofibroma (neurofibroma maligno)	1
	Tumor maligno do nervo periférico bem diferenciado, convencional	2
	Tumor maligno do nervo periférico pouco diferenciado, convencional, epitelioide ou com diferenciação rabdomioblástica (tritão)	3
Osteocondral	Condrossarcoma bem diferenciado	1
	Condrossarcoma moderadamente diferenciado ou mixoide	2
	Condrossarcoma pouco diferenciado ou desdiferenciado	3
	Condrossarcoma mesenquimal	Sempre G3
	Osteossarcoma extra-extraesquelético	Sempre G3

(continua)

-Manual de Laudos.indb 295 22/10/13 2:12 PM

Tabela 3 Escores específicos dos principais sarcomas.*[1] (*continuação*)

Grupo histológico	Tipo histológico*[2]	Escore
Diferenciação incerta	Sarcoma sinovial (bifásico, monofásico)	3
	Sarcoma sinovial pouco diferenciado	Sempre G3
	Tumor neuroectodérmico primitivo (Ewing/PNET)	Sempre G3
	Tumor desmoplásico de células pequenas	Sempre G3
	Tumor rabdoide extrarrenal	Sempre G3
	Sarcoma epitelioide convencional e variante proximal*[5]	3
	Sarcoma alveolar de partes moles*[5]	3
	Sarcoma de células claras*[5]	3
	Sarcomas com diferenciação perivascular epitelioide (PEComas malignos)*[5]	3
	Condrossarcoma mixoide extraesquelético*[5]	3
Sarcomas indiferenciados	Sarcoma indiferenciado SOE monomórfico e estoriforme	2
	Sarcoma indiferenciado SOE pleomórfico (fusocelular, epitelioide, com células redondas, anaplásico, inflamatório, mixoide ou com células gigantes)	Sempre G3

* Nota 1: Extraído de Fisher et al., 2011; Lester, 2010; Miettinen, 2010; Edge et al., 2010; Fletcher et al. OMS, 2013.

* Nota 2: Tumores classificados como de malignidade intermediária não foram listados na íntegra. Usualmente não são graduados e são considerados de baixo grau para efeito de tratamento, incluindo fibro-histiocitoma angiomatoide, tumor mixoinflamatório fibroblástico, tumor fibro-histiocítico plexiforme, tumor de células gigantes de partes moles, fibromatose de tipo desmoide, todos os hemangioendoteliomas (exceto o epitelioide) e sarcoma de Kaposi. O tumor estromal gastrointestinal (Gist) não é graduado e possui classificação própria de risco (ver Capítulo 42 – Tumor estromal gastrointestinal).

* Nota 3: Leiomiossarcomas uterinos não são graduados e possuem critérios de malignidade diferentes dos leiomiossarcomas somáticos convencionais.

* Nota 4: Rabdomiossarcoma embrionário e alveolar são classificados em grupos clínicos específicos (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study [IRS]) e a graduação convencional tem pouco valor preditivo.

* Nota 5: Para esses tumores, a graduação não é recomendada, em razão do pouco valor preditivo. São usualmente considerados como de alto grau para efeito de tratamento.

-Manual de Laudos.indb 296 22/10/13 2:12 PM

V.2 Margens cirúrgicas (avaliação histológica)*

- ☐ Livres de comprometimento (presença de tecido normal entre o tumor e a margem)
  - ☐ Topografias (especificar) _____
  - ☐ Menor distância em relação ao tumor _____cm
- ☐ Exérese cirúrgica marginal (limites da ressecção cirúrgica coincidentes com superfície íntegra do tumor)
  - ☐ Topografias (especificar) _____
- ☐ Microscopicamente comprometidas pelo tumor
  - ☐ Topografias (especificar) _____
- ☐ Margens cirúrgicas não avaliáveis

* **Nota:** Não considerar exérese cirúrgica marginal se os limites da neoplasia forem considerados não circunscritos no exame macroscópico ver item "IV.4 Tumor".

V.3 Alterações de outras estruturas não diretamente acometidas pela neoplasia (especificar)_____

V.4 Linfonodos

- ☐ Livres de comprometimento (especificar número e topografia) _____
- ☐ Comprometidos (especificar número e topografia) _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Lipossarcoma mixoide G2 histológico presente em compartimento intramuscular do reto anterior. Neoplasia de 7 cm no maior eixo, circunscrita, pseudoencapsulada, com celularidade moderada, índice mitótico de 2/10 CGA, ausência de necrose ou anaplasia. Invasão vascular e perineural não identificadas. Exérese cirúrgica marginal (neoplasia coincidente com superfície tumoral). Ausência de linfonodos no espécime. Estadiamento anatomopatológico: pT2b pNX pMX.

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento anatomopatológico dos sarcomas convencionais – não inclui tumor estromal gastrointestinal (Edge et al., 2010)

pT – Tumor primário para sarcomas convencionais (ver Tabelas 1 a 3)

- ☐ pTX – Não avaliável
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário

-Manual de Laudos.indb 297 22/10/13 2:12 PM

☐ pT1 – Tumor menor ou igual a 5 cm na maior dimensão
  ☐ pT1a – Tumor superficial
  ☐ pT1b – Tumor profundo
☐ pT2 – Tumor maior do que 5 cm
  ☐ pT2a – Tumor superficial
  ☐ pT2b – Tumor profundo

pN – Linfonodos regionais (para todos os sarcomas)

☐ pNX – Não avaliáveis
☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
☐ pN1 – Presença de metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância (para todos os sarcomas)

☐ pMX – Não avaliáveis
☐ pM0 – Ausência de metástase a distância
☐ pM1 – Presença de metástases a distância

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Relatório histológico dos sarcomas

Em todos os tumores de partes moles, é absolutamente necessário, sempre que possível, fornecer ao cirurgião ou oncologista os seguintes dados:

1. Classificação histológica precisa (última classificação da OMS disponível).
2. Localização da lesão, sempre que possível (topográfica e em profundidade).
3. Informação sobre o possível comportamento biológico (benigno, de malignidade intermediária e maligno).

4. No caso de sarcomas graduáveis: o grau histológico (FNCLCC).
5. Maior dimensão da neoplasia.
6. Estruturas invadidas pela neoplasia.
7. Estado das margens: indicar distância e localização de todas as margens menores do que 1,5 cm.
8. Presença ou ausência de necrose tumoral: se macroscópica, quantificar percentualmente.
9. Dessas informações, além do diagnóstico do sarcoma, são indispensáveis: grau, tamanho e profundidade da lesão.

VIII.2 Relatório imuno-histoquímico em sarcomas

Observações em relação a este método:

-Manual de Laudos.indb 298 22/10/13 2:12 PM

1. Depende da análise integrada das expressões de vários antígenos em painel (ver Tabelas 4 a 9).
2. Nunca é separado da interpretação de dados histológicos convencionais (ver padrões morfológicos nas Tabelas 4 a 9).
3. Vários tumores mesenquimais não requerem uso de exame imuno-histoquímico (como é o caso da maioria dos lipossarcomas).
4. Não há marcador confiável que faça distinção entre neoplasias benignas e suas contrapartidas malignas.
5. Representatividade da amostra, reagentes, métodos de recuperação antigênica, condições pré-analíticas e técnicas de amplificação de sinal alteram de forma significativa a imunoexpressão e devem ser do conhecimento do patologista ao interpretar os resultados.

VIII.3 Patologia molecular em sarcomas

Observações em relação a esses métodos:

1. Dependem da análise integrada com padrões histológicos convencionais.
2. A indicação quase sempre requer uma triagem prévia com exame imuno-histoquímico.
3. A representatividade da amostra, condições pré-analíticas envolvendo preservação da amostra e metodologias empregadas são determinantes na obtenção de resultados.
4. Apesar da complexidade e da constante evolução das metodologias, várias indicações estão consolidadas e devem ser do conhecimento do patologista geral (ver Tabelas de 4 a 10).

-Manual de Laudos.indb 299 22/10/13 2:12 PM

Tabela 4 Painel imuno-histoquímico e molecular – padrão morfológico fusocelular compacto.

Tumor	Actinas (AML)	Desmina	S100	CD34	Marcadores EMA e CK	CD99	CD117	Outros (IHQ)	Molecular
Sarcoma sinovial	–	–	+/-	+/-	+ focal	+ fraca	–	TLE-1	Rearranjo do gene SYT*
Fibrossarcoma	+/-	–	–	+/-	–	–	–	–	–
Gist	+/-	–	+/-	+	–	–	+	DOG1	Mutação do gene KIT**
TMBNP	–	–	+/-	+/-	–	–	–	CD56, CD57	–
Leiomiossarcoma	+	+	–	–	–	–	–	HHF-35	–
DFSP	–	–	–	+	–	–	–	–	–
Rabdomiossarcoma fusocelular	+	+	–	–	–	+/-	–	Miogenina Myo-D1	–
Carcinoma fusocelular	+/-	–	–	–	+	–	–	P63	–
Melanoma fusocelular	–	–	+	–	+/-	–	+/-	HMB-45 +/- Melan-A +/-	–

Gist: tumor estromal gastrointestinal; TMBNP: tumor maligno de bainha neural periférica; DFSP: dermatofibrossarcoma *protuberans*; CK: citoceratinas; IHQ: imuno-histoquímica; EMA: antígeno de membrana epitelial.

* Detectável por Fish ou RT-PCR. ** Detectável por sequenciamento.

-Manual de Laudos.indb 300 22/10/13 2:12 PM

-Manual de Laudos.indb 301

Tabela 5 Painel imuno-histoquímico e molecular – padrão morfológico fusocelular com esclerose ou com células miogênicas.

Tumores	Actinas (AML)	Desmi-na	S100	CD34	EMA	CD99	CD117	Outros (IHQ)	Molecular
Leiomiossarcoma	+	+	–	–	–	–	–	HHF-35	–
Gist	+/-	–	+/-	+	–	–	+	DOG1	Mutação do gene KIT*
Fibromatose tipo desmoide	+	–	–	–	–	–	–	Betacatenina	–
Lipossarcoma (tipo esclerosante bem diferenciado)	+/-	–	–	–	–	–	–	MDM2 CDK4	Amplificação dos genes MDM-2 e CDK4**
Tumor fibroso solitário maligno	–	–	–	+/-	–	+/-	–	Bcl-2	–
Rabdomiossarcoma esclerosante	+/-	+	–	–	–	+/-	–	Miogenina Myo-D1	–

Gist: tumor estromal gastrointestinal; IHQ: imuno-histoquímica.

* Detectável por sequenciamento. ** Detectável por Fish.

22/10/13 2:12 PM

-Manual de Laudos.indb 302

Tabela 6 Painel imuno-histoquímico e molecular – padrão morfológico pleomórfico[1,2].

Tumores	CK	S100	HMB-45	Melan-A	CD68	CD45	CD30	Outros (IHQ)
Carcinoma anaplásico	+	–	–	–	–	–	–	P63
Melanoma	–	+	+	+	–	–	–	CD63
Fibroxantoma atípico	–	–	–	–	+	–	–	Actinas
Sarcoma pleomórfico	–	+/-	–	–	–	–	–	Antígenos miogênicos
Linfoma anaplásico	–	–	–	–	–	+	+/-	Antígenos linfoides

CK: citoceratinas; IHQ: imuno-histoquímica.

[1] Marcadores imuno-histoquímicos dificilmente permitem distinção entre os subtipos de sarcomas pleomórficos. O painel é mais indicado para afastar neoplasias não mesenquimais.

[2] Métodos moleculares têm pouca aplicação, em razão da frequente desorganização cariotípica das neoplasias mesenquimais pleomórficas. A amplificação de MDM2 ou CDK4 pode persistir em lipossarcomas desdiferenciados (ver Tabela 10).

22/10/13 2:12 PM

-Manual de Laudos.indb 303

Tabela 7 Painel imuno-histoquímico e molecular – padrão morfológico epitelioide (neoplasias superficiais e profundas).

Tumores	CK	EMA	CD34	CD31	CD45	CD30	S100	Outros (IHQ)	Molecular
Sarcoma epitelioide	–	+	+/-	–	–	–	–	Inativação de INI-1	Perda do gene SMARCB1*
Hemangioendotelioma angiossarcoma epitelioide	+/-	–	+	+	–	–	–	Fli-1	
Sarcoma alveolar de partes moles	–	–	–	–	–	–	–	Desmina TFE-3	
Mesotelioma	+	+	–	–	–	–	–	Calretinina WT-1 D2-40	
Leiomiossarcoma epitelioide	–	–	–	–	–	–	–	AML Desmina	
Tumor maligno de bainha neural epitelioide	–	–	+/-	–	–	–	+	–	
PEComa maligno	–	–	–	–	–	–	+/-	HMB-45 Melan-A	
Carcinoma	+	+/-	–	–	–	–	–	P63	
Melanoma	–	–	–	–	–	–	+	HMB-45 Melan-A CD63	
Linfoma	–	–	–	–	+	+/-	–	Antígenos linfoides	

CK: citoceratinas; IHQ: imuno-histoquímica.

* Detectável por Fish.

22/10/13 2:12 PM

Tabela 8 Painel imuno-histoquímico e molecular – padrão morfológico mixoide.

Tumores	AML e demais miogênicos	S100	CK de alto peso	CK de baixo peso	EMA	Outros (IHQ)	Molecular
Condrossarcoma mixoide extraesquelético*	–	+/-	–	–	–		Rearranjo do gene EWSR1**
Mioepitelioma*	+/-	+	–	+/-	+/-	GFAP P63	
Cordoma*	–	+	+	+/-	+		
Neoplasias condrais*	–	+	–	–	–		
Mixofibrossarcoma	+	–	–	–	–		

CK: citoceratinas; IHQ: imuno-histoquímica.

* Usualmente apresentam células epitelioides. ** Detectável por Fish.

-Manual de Laudos.indb 304 22/10/13 2:12 PM

-Manual de Laudos.indb 305

Tabela 9 Painel imuno-histoquímico e molecular – padrão morfológico de pequenas células.

Tumores	CD99	Fli-1	Desmina	Miogenina/ myo D1	EMA	Cromogranina/ sinaptofisina	Outros (IHQ)	Molecular
PNET/Ewing	+	+	+/-	+/-	+/-	–		Rearranjo do gene EWSR1**
Rabdomiossarcoma	+/-	–	+	+	–	–		Rearranjos dos genes PAX3, PAX7 e FKHR***
Tumor desmoplásico de células pequenas	+/-	+/-	+	–	+	–	WT-1*	Rearranjo do gene EWSR1**
Neuroblastoma	+/-	+/-	–	–	–	+	Neurofila-mento	
Sarcoma sinovial pouco diferenciado	+/-	–	–	–	+	–	TLE-1	Rearranjo do gene SYT**
Lipossarcoma de células redondas	–	–	–	–	–	–		Rearranjo dos genes TLS e CHOP**
Linfoma	–	–	–	–	–	–	CD45 TdT	
Carcinoma	+/-	–	–	–	+	+/-	Queratinas	
Melanoma	–	–	–	–	–	–	HMB-45 Melan-A	

PNET: tumor neuroectodérmico primitivo; IHQ: imuno-histoquímica.

* WT-1, comparando-se expressões distintas entre o clone carbóxi e o clone amina (6F-H2). ** Detectável por Fish. *** Detectável por Fish no tipo alveolar.

22/10/13 2:12 PM

Tabela 10 Alterações citogenéticas e moleculares cuja pesquisa é útil no diagnóstico diferencial dos sarcomas.

Tipo histológico	Alterações citogenéticas	Alterações moleculares mais frequentes e porcentagem	Alterações moleculares menos frequentes
Tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing	t(11;22) (q24;q12)	EWSR1-FLI1 (85 a 95%)	EWSR1-ETV1 EWSR1-E1AF EWSR1-FEV EWSR1-ETV4
	t(21;22) (q22;q12)	EWSR1-ERG (5 a 10%)	
Tumor desmoplásico de células pequenas	t(11;22) (p13;q12)	EWSR1-WT1 (80 a 100%)	
Lipossarcoma mixoide/células redondas	t(22;16) (q13;q11)	FUS(TLS)-DDIT3(CHOP) (90 a 95%)	
	t(12;22) (q13;q12)	EWSR1-DDIT3(CHOP) (5%)	
Condrossarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22) (q22;q12)	EWSR1-NR4A3(CHN/TEC) (75%)	TAF15-NR4A3 TCF12-NR4A3 TFG-NR4A3
Sarcoma de células claras	t(12;22) (q13;q21)	EWSR1-ATF1 (> 90%)	EWSR1-CREB1
Sarcoma sinovial	t(X;18) (p11.23;q11)	SS18-SSX1 (65%)	SS18-SSX4 SS18-SSX1
	t(X;18) (p11.21;q11)	SS18-SSX2 (35%)	
Tumor estromal gastrointestinal	Várias	Mutações no KIT e PDGFRA (95%)	
Tumor rabdoide extrarrenal/sarcoma epitelioide	Mutação ou del(22)(q11.2)	Inativação do hSNF5/INI1(SMARCB1) (90%)	

(continua)

-Manual de Laudos.indb 306 22/10/13 2:12 PM

Tabela 10 Alterações citogenéticas e moleculares cuja pesquisa é útil no diagnóstico diferencial dos sarcomas. *(continuação)*

Tipo histológico	Alterações citogenéticas	Alterações moleculares mais frequentes e porcentagem	Alterações moleculares menos frequentes
Rabdomiossarcoma alveolar	t(2;13)(q35;q14)	PAX3--FOXO1A(FKHR) (60 a 75%)	PAX3-AFX PAX3-NCOA1
	t(1;13)(p36;q14)	PAX7--FOXO1A(FKHR) (10 a 15%)	
Dermatofibrossarcoma *protuberans*/ fibroblastoma de células gigantes	t(17;22) (q22;q13) anel cromossômico; sequências 17q/22q, del(22)	COL1A1-PDGFB (> 90%)	
Fibrossarcoma infantil	t(12;15) (p13;q25)	ETV6(TEL)--NTRK3(TRKC) (80%)	
Sarcoma alveolar de partes moles	t(X;17) (p11.2;q25)	TFE3-ASPL (> 90%)	
Sarcoma fibromixoide de baixo grau	t(7;16) (q32-34;p11)	FUS-CREB3L2 (90-95%)	FUS-CREB3L1
Fibro-histiocitoma angiomatoide (maligno)	t(2;22) (q34;q12)	EWSR1-CREB1 (50%)	FUS-ATF1
	t(12;22) (q13;q12)	EWSR1-ATF1 (40%)	
Lipossarcoma bem diferenciado/ pleomórfico/ desdiferenciado	amp(12) (q13-15)	CDK4, MDM2 e HMG-A2 (80%)	

Fonte: adaptada de Folpe e Inwards, 2010; Tubbs e Stoler, 2009; Miettinen, 2010; Guillou, 2008.

-Manual de Laudos.indb 307 22/10/13 2:12 PM

Bibliografia

Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. Cancer 1986; (58):306-9.

Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. Arch Pathol Lab Med 2006; (130):1448-53.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (eds.). AJCC Cancer Staging handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Fisher C, Mentzel T, Montgonery EA, Thway K, Lucas DR, Cassarino DS et al. (eds.). Diagnostic pathology-soft tissue tumors. Salt Lake City: Amirsys, 2011.

Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW et al. (eds.). World Health Organization classification of tumors pathology and genetics-tumor of soft tissue an bone. IARC Press, 2013.

Folpe AL, Inwards CY (eds.). Bone and soft tissue pathology. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2010.

Guillou L. Contribution of molecular biology and markers to the prognosis and management of patients with soft tissue sarcoma. Pathology Case Reviews 2008; 13:69-77.

Lester SC (ed.). Manual of surgical pathology. 3. ed. New York: Saunders-Elsevier, 2010.

Miettinen M. Modern soft tissue pathology tumors and non neoplastic conditions. Cabridge/New York: Cambridge University Press, 2010.

Tubbs RR, Stoler MH. Cell and tissue based molecular pathology. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009.

Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 5. ed. St Lowis: Mosby-Elsevier, 2008.

-Manual de Laudos.indb 308 22/10/13 2:12 PM

16

CARCINOMA *IN SITU* DA MAMA

Alfredo Ribeiro-Silva
Helenice Gobbi
Leonard Medeiros da Silva

Este protocolo se aplica ao carcinoma ductal *in situ* (CDIS) da mama sem invasão ou microinvasão.

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C50.0 Mama
C50.1 Área central da mama
C50.2 Quadrante superior interno
C50.3 Quadrante inferior interno
C50.4 Quadrante superior externo
C50.5 Quadrante inferior externo

I. Identificação do paciente e resumo clínico

Nome do paciente _____
Nome do médico responsável _____
Data do procedimento _____/_____/_____
Hora do procedimento _____:_____
Solicitação/envio de amostra para banco de tumores/armazenamento de tecido fresco

☐ Não
☐ Sim (especificar) _____

II. Dados clínicos relevantes

História familiar prévia de câncer de mama ou de ovário e/ou mutações em genes *BRCA*

☐ Não
☐ Sim (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 309 22/10/13 2:12 PM

Presença e tipo de microcalcificações

☐ Não

☐ Sim (especificar) _____

Gravidez ou lactação atual

☐ Não

☐ Sim (especificar) _____

História prévia de cirurgia de mama (incluindo próteses/implantes)

☐ Não

☐ Sim (especificar) _____

Diagnóstico prévio de câncer de mama

☐ Não

☐ Sim (especificar) _____

Tratamentos prévios (radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal)

☐ Não

☐ Sim (especificar) _____

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia por agulha

☐ Biópsia incisional

☐ Excisão local ampla

☐ Excisão local ampla com marcação pré-cirúrgica (para estes espécimes, os filmes e a interpretação radiológica das lesões devem estar disponíveis para o patologista responsável pela macroscopia da peça cirúrgica)

☐ Nodulectomia

☐ Quadrantectomia

☐ Mastectomia (simples, preservadora de pele, radical modificada, radical)

IV. Exame macroscópico

IV.1 Objetivos do exame macroscópico

- Examinar macroscopicamente as alterações clínicas e radiológicas que indicaram o procedimento cirúrgico.
- Os filmes e as interpretações radiológicas devem estar disponíveis ao patologista responsável pelo exame macroscópico para espécimes com lesões não palpáveis e/ou removidos por microcalcificações.
- Se possível, submeter todo o espécime em cortes sequenciais para exame macroscópico. Se isso não for possível, submeter toda a área com a lesão-alvo.
- Mencionar a presença de *clips*/cilíndricos metálicos no espécime.

-Manual de Laudos.indb 310 22/10/13 2:12 PM

- O máximo de tecido fibroso deve ser amostrado; em casos de análise inicial do espécime, revelar CDIS, carcinoma lobular *in situ* ou hiperplasia ductal atípica.

IV.2 Tamanho da lesão e tipos de amostragem

- Embora não seja necessário para classificação patológica (pT) e estadiamento, o tamanho da área de CDIS é um importante fator no manejo da paciente (ver nota explicativa VI.6 do exame microscópico).
- Existem vários métodos para determinar a extensão de CDIS em espécimes cirúrgicos (ver nota explicativa 6 do exame microscópico).
- Lesões visíveis ao exame macroscópico podem ser medidas e confirmadas na análise microscópica.

1. CDIS em bloco único: o tamanho do CDIS pode ser estimado a partir do tamanho da lesão presente na secção histológica. Esse método não pode ser utilizado em casos em que múltiplos blocos estejam envolvidos por CDIS.
2. Amostragem seriada: todo o espécime é submetido para a análise macroscópica com mapeamento em diagrama dos locais de amostragem. O tamanho do CDIS é calculado utilizando-se o diagrama, espessura das secções teciduais e localização dos locais de amostragem. Este método é recomendado para espécimes com diagnóstico prévio de CDIS em biópsia por agulha.
3. Amostragem não seriada: o número de blocos envolvidos por CDIS é multiplicado por 0,4 cm (espessura média de secções histológicas recomendada). Esse método pode subestimar o tamanho do CDIS se muitas áreas de CDIS deixarem de ser amostradas. Esse método também pode superestimar o tamanho do CDIS se a lesão se apresenta como uma massa grande em três dimensões, em vez de uma distribuição linear. Esse método pode ser utilizado em qualquer espécime e fornece uma extensão do CDIS mais acurada do que a medida em lâmina única.
4. Margens: se o CDIS envolve duas margens opostas, o tamanho do CDIS pode ser estimado como a distância entre as duas margens.

V. Exame microscópico

Este protocolo microscópico se aplica ao CDIS, sem carcinoma invasivo ou microinvasivo (< 1 mm). Este protocolo não deve ser usado para o carcinoma lobular *in situ* clássico (para os quais margens e extensão não são relatadas), mas pode ser usado para carcinomas *in situ* de padrão indeterminado ou misto (com citologia ductal e lobular). Os elementos marcados com asterisco não são necessários, mas podem ser clinicamente importantes, embora ainda não sejam validados para manejo clínico do paciente.

-Manual de Laudos.indb 311 22/10/13 2:12 PM

V.1 Tipo histológico

☐ Carcinoma ductal *in situ* (Tis [CDIS] ou Tis [doença de Paget do mamilo])

V.1.1 Padrão arquitetural (marcar todos os tipos presentes)

☐ Comedo
☐ Doença de Paget (CDIS envolvendo pele do mamilo)
☐ Cribriforme
☐ Micropapilar
☐ Papilar
☐ Sólido
☐ Outro (especificar) _____

V.2 Grau nuclear

☐ Grau I (baixo)
☐ Grau II (intermediário)
☐ Grau III (alto)

V.3 Necrose

☐ Não identificada
☐ Presente, focal (pequenos focos ou necrose de células isoladas)
☐ Presente, central (necrose extensa, tipo "comedo")

V.4 Margens

☐ Margens não avaliáveis
☐ Margens livres, não envolvidas por CDIS
☐ Distância da menor margem _____ mm

Especificar as distâncias das margens (em milímetros): superior, inferior, medial, lateral, anterior, posterior _____mm

☐ Margem(ns) comprometida(s) por CDIS. Especificar qual a margem comprometida e a extensão do envolvimento, se focal, mínima/moderada ou extensa

_____

V.4.1 Efeito de tratamento pré-cirúrgico (quimioterapia neoadjuvante)

☐ Sem quimioterapia pré-cirúrgica
☐ Sem resposta à terapia pré-cirúrgica
☐ Resposta provável ou bem evidente à terapia pré-cirúrgica

V.5 Linfonodos (responder apenas se os linfonodos foram removidos)

☐ Número total de linfonodos examinados (sentinela e não sentinela) _____

-Manual de Laudos.indb 312 22/10/13 2:12 PM

☐ Número de linfonodos com macrometástases (> 2 mm)_____
☐ Número de linfonodos com micrometástases (> 0,2 a 2 mm) _____
☐ Número de linfonodos com células tumorais isoladas (< 0,2 mm) _____
☐ Tamanho da maior metástase (se presente) _____

V.5.1 Extensão extranodal

☐ Presente ☐ Não identificada

V.5.2 Método de avaliação do linfonodo-sentinela

☐ Hematoxilina e eosina, 1 nível
☐ Hematoxilina e eosina, múltiplos níveis
☐ Imuno-histoquímica
☐ Outro(s) (especificar) _____

V.6 Estadiamento patológico (pTNM)

pT – Tumor primário

☐ pTis – (CDIS) Carcinoma ductal *in situ*
☐ pTis – (Paget) Doença de Paget do mamilo (com ou sem CDIS na mama e sem carcinoma invasivo associado)

VI. Notas explicativas

1. Biópsia por agulha grossa prévia: quando presentes, os achados patológicos da biópsia por agulha prévia devem ser incorporados na classificação T. Se houver carcinoma invasivo ou microinvasivo presente na biópsia por agulha grossa, o protocolo para carcinoma invasivo deverá ser usado e esta informação incorporada ao laudo.
2. Metástases: a presença de metástases em linfonodos ou a distância em casos de CDIS é extremamente rara. Nesses casos, a amostragem adicional para identificar o possível foco de carcinoma invasor deve ser realizada. Verificar se há história prévia ou sincrônica de carcinoma invasor.
3. Classificação e graduação do CDIS: o padrão arquitetural do CDIS é comumente incluído no laudo patológico. Entretanto, tem menos importância prognóstica e preditiva que a graduação histológica. Esta se baseia principalmente no grau nuclear, presença e extensão de necrose e é dividida em graus baixo, intermediário e alto. Recomenda-se o uso dos critérios propostos pela Classificação dos Tumores de Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2012 para graduar o CDIS. Devem ser avaliados: pleomorfismo nuclear, tamanho dos núcleos, padrão da cromatina, presença e tamanho dos nucléolos, mitoses e orientação/polaridade nuclear.

-Manual de Laudos.indb 313 22/10/13 2:12 PM

4. Necrose: a presença de necrose se correlaciona com o achado de microcalcificações na mamografia. A necrose pode ser classificada como central ou "comedo" associada a células fantasmas e restos (*debris*) nucleares, facilmente identificados no menor aumento microscópico. É mais frequente nos carcinomas *in situ* de alto grau e se correlaciona com microcalcificações lineares ou arborescentes na mamografia. A necrose focal ou puntiforme aparece como pequenos focos, ou necrose de células isoladas, pouco evidentes no menor aumento. A necrose deve ser diferenciada de secreção, em geral hialina e eosinófila com histiócitos e que não contenha restos nucleares.
5. Margens: os espécimes devem ser acompanhados de orientação anatômica para possibilitar a avaliação das margens. A superfície do espécime deve ser pintada com tinta nanquim tomando-se o cuidado para que esta não penetre na peça. Se as margens são amostradas perpendicularmente, o patologista deve reportar a distância do CDIS à menor margem. Em razão do crescimento tridimensional do CDIS na árvore ductal, margens negativas não garantem a ausência de CDIS no tecido adjacente. Considera-se margem positiva quando o CDIS toca a área marcada com tinta. Deve-se ter cuidado para minimizar distorções provocadas pela compressão do espécime durante a mamografia de lesões não palpáveis, que podem alterar a posição anatômica e a avaliação adequada das margens. Se o CDIS está presente nas margens, a extensão do envolvimento está associada à possibilidade de doença residual na mama. O envolvimento das margens é definido como focal (< 1 mm, em um bloco), mínimo/moderado (entre focal e extenso) e extenso (CDIS presente em área maior do que 1,5 cm ou em 5 ou mais campos de menor aumento, ou em 8 ou mais blocos).
6. Tamanho do CDIS: obter a medida exata do CDIS em geral é difícil ou impossível. O tamanho do CDIS está correlacionado com a possibilidade de doença residual, margens positivas ou escassas, recorrência local e não detecção de áreas de carcinoma invasor associadas. Há várias formas de se medir o tamanho do CDIS microscopicamente e em qualquer método o maior foco (ou a dimensão estimada) deve ser informado. Deve-se fazer correlação com a mamografia do espécime nos casos de lesão não palpável. Quando o CDIS está presente em um bloco: se for foco único, informar a maior dimensão. Se presente em focos múltiplos, deve-se medir a maior distância entre os focos de uma mesma secção histológica. Se presente em múltiplos blocos, relatar em quantos blocos, de quais topografias e informar a dimensão do maior foco microscópico. Se a amostra for realizada em cortes sequenciais (seriados) e todo o espécime for emblocado, a extensão do CDIS pode ser calculada usando um diagrama do espécime, a espessura das fatias de tecido e a localização do tumor nos blocos envolvidos. Esse método é o

-Manual de Laudos.indb 314 22/10/13 2:12 PM

mais indicado em casos que já tenham diagnóstico prévio por *core biopsy* ou mamotomia. Em amostras não sequenciais, o número de blocos envolvidos por CDIS é correlacionado com a extensão do CDIS até 4 cm. Recomenda-se multiplicar o número de blocos envolvidos pela espessura das secções de tecido (em geral em torno de 0,4 cm). Se o CDIS estiver presente ou próximo a duas margens opostas, a distância entre estas margens pode ser usada como a extensão do CDIS neste espécime. Em casos de CDIS de alto grau, com necrose, pode haver lesão macroscopicamente evidente (em geral, pontilhado brancacento) e esta deve ser medida. Deve-se confirmar a medida macroscópica com o exame microscópico.

7. Mapa de clivagem: recomenda-se a inclusão no laudo patológico do mapa de clivagem do espécime e da listagem da amostra dos blocos com respectiva relação topográfica, para permitir correlação com a mamografia do espécime e possível revisão do exame por patologistas consultantes.

VII. Estudo imuno-histoquímico

A avaliação de receptores hormonais não é necessária para o diagnóstico de CDIS; entretanto, estudos recentes indicam que pacientes positivas para receptores de estrógeno (RE) que fazem tratamento hormonal com tamoxifeno têm taxa menor de progressão para carcinoma invasor. Por esse motivo, mastologistas de algumas instituições têm solicitado o uso rotineiro de RE em carcinomas *in situ*. Como os dados da literatura internacional são inconclusivos em relação a uma recomendação geral para utilização rotineira do RE em CDIS, este só deverá ser realizado quando solicitado pela equipe clínica.

A maioria (75 a 80%) dos CDIS é positiva para RE. Em geral, a positividade é difusa. Raramente, apenas algumas poucas células neoplásicas são coradas (< 10%). Nessa situação, refere-se o caso como sendo positivo, mas especifica-se em uma nota a porcentagem estimada de células coradas.

Embora os receptores de progesterona (RP) frequentemente sejam realizados juntos com os RE, não há evidências na literatura de benefício real do RP para pacientes com CDIS. Por isso, algumas instituições optam por não fazer o RP de rotina em casos de CDIS.

Se os receptores hormonais forem realizados na *core biopsy*, devem ser repetidos na biópsia excisional, particularmente se o resultado na *core biopsy* for negativo.

A utilização do HER2 no CDIS da mama é controversa: alguns autores defendem que, assim como no carcinoma invasor, o HER2, junto aos receptores hormonais, pode definir subgrupos moleculares. A importância desses dados, entretanto, em relação à orientação terapêutica e ao prognóstico necessita ser mais bem investigada.

-Manual de Laudos.indb 315 22/10/13 2:12 PM

Em resumo, a utilização de receptores hormonais e HER2 no CDIS é controversa e só deverá ser realizada rotineiramente por solicitação dos clínicos.

Bibliografia

Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. J Clin Oncol 2012; 30(12):1268-73.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2009.

Harada S, Mick R, Roses RE, Graves H, Niu H, Sharma A et al. The significance of HER-2/neu receptor positivity and immunophenotype in ductal carcinoma in situ with early invasive disease. J Surg Oncol 2011; 104(5):458-65.

Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (eds.). WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC, 2012.

Lester SC, Connolly JL, Amin MB. College of American Pathologists protocol for the reporting of ductal carcinoma in situ. Arch Pathol Lab Med 2009; 133(1):13-4.

-Manual de Laudos.indb 316 22/10/13 2:12 PM

17

CARCINOMA INVASIVO DA MAMA

Marcelo Alvarenga
Maria do Carmo Abreu-e-Lima

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C50 Carcinoma invasivo da mama

I. Identificação

Número do exame _____

Paciente _____ RG_____

Idade_____ Sexo _____

Etnia _____ Procedência _____

Médico_____

Procedimento cirúrgico _____

Data da operação _____/_____/_____

Lateralidade

☐ Mama direita ☐ Mama esquerda ☐ Não especificada

Local da lesão _____ (QSL; QSM; QIL; QIM; papila; central; cauda axilar; junção dos QQ _____; outros [especificar]_____)

II. Informações radiológicas

Mamografia

☐ Tipo de lesão _____

☐ Categoria BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System) (0 a 6) ___

Ultrassonografia (US)

☐ Tipo de lesão_____

☐ Categoria BI-RADS® (0 a 6) _____

-Manual de Laudos.indb 317 22/10/13 2:12 PM

Ressonância magnética (RM)

☐ Tipo de lesão _____

☐ Categoria BI-RADS® (0 a 6) _____

Marcação pré-operatória por fio metálico, guiada por imagem

☐ Realizada ☐ Não realizada

Acompanha radiografia/US da peça cirúrgica

☐ Sim ☐ Não

Lesão presente

☐ Sim ☐ Não

III. Resumo clínico

Importante: história familiar de câncer de mama ou de ovário e/ou mutação do *BRCA1, BRCA2;* história obstétrica – gravidez recente/amamentação; terapia de reposição hormonal; quadro clínico; mamografia, US e/ou RM anteriores; procedimentos prévios e respectivos diagnósticos; *status* pós-QT-neoadjuvante e/ou radioterapia.

_____

_____

_____

IV. Procedimentos

☐ Biópsia incisional

☐ Biópsia por agulha grossa sob controle de imagem

- ☐ Por US
- ☐ Por estereotaxia
- ☐ Por pistola automática (*core biopsy*)
- ☐ Obtida por sucção a vácuo (mamotomia)

☐ Biópsia excisional (tumorectomia)

☐ Quadrantectomia/setorectomia

- ☐ Sem dissecção axilar
- ☐ Com dissecção axilar convencional
- ☐ Com linfonodo-sentinela

  Número de linfonodos e nível de captação _____

  Técnica de localização

  ☐ Radiocoloide ☐ Corante azul ☐ Ambos

☐ Exérese de ductos principais

☐ Mamoplastia

☐ Cápsula de implante mamário

- ☐ Inclui o implante
- ☐ Não inclui o implante

-Manual de Laudos.indb 318 22/10/13 2:12 PM

- ☐ Mastectomia poupando a pele (*skin-sparing*): remove a mama e o complexo areolomamilar (CAM) com pequena extensão da pele circundante
- ☐ Mastectomia poupando o mamilo (*nipple-sparing*): retira a mama, sem remoção do mamilo ou da pele (o tecido retroareolar deve ser cuidadosamente examinado)
- ☐ Mastectomia subcutânea (adenomastectomia)
- ☐ Mastectomia simples (sem conteúdo axilar)
- ☐ Mastectomia radical modificada (com conteúdo axilar)
- ☐ Mastectomia radical a Halsted (com remoção do músculo peitoral maior e menor)
- ☐ Outros (especificar)_____

V. Exame macroscópico (ver item X)

VI. Exame microscópico

VI.1 Classificação histológica dos tumores da mama* (OMS, 2012)

*** Nota:** Foi transcrita na íntegra, embora este texto trate apenas do carcinoma invasivo. Acrescentou-se à tabela detalhes complementares especificados no texto da OMS.

VI.1.1 Tumores epiteliais

- ☐ Carcinoma microinvasivo

VI.1.1.1 Carcinoma invasivo

- ☐ Carcinoma invasivo de tipo não especial (TNE)/carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE)
- ☐ Variantes morfológicas do carcinoma invasivo de tipo não especial: carcinoma pleomórfico, carcinoma com células gigantes estromais tipo osteoclásticas, carcinoma com características coriocarcinomatosas e carcinoma com características melanocíticas
- ☐ Carcinoma invasivo misto (de tipo não especial + tipo especial)
- ☐ Carcinoma lobular invasivo (de tipo clássico e variantes: sólida, alveolar, pleomórfica, tubulolobular); carcinoma lobular misto (clássico + variante)
- ☐ Carcinoma tubular
- ☐ Carcinoma cribriforme
- ☐ Carcinoma mucinoso
- ☐ Carcinoma com características medulares (carcinoma medular, carcinoma medular atípico e carcinoma invasivo de tipo não especial com características medulares)
- ☐ Carcinoma com diferenciação apócrina

-Manual de Laudos.indb 319 22/10/13 2:12 PM

- ☐ Carcinoma com diferenciação para células em anel de sinete
- ☐ Carcinoma micropapilar invasivo
- ☐ Carcinoma metaplásico de tipo não especial
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso de baixo grau, carcinoma metaplásico fibromatose-símile, carcinoma escamocelular e carcinoma de células fusiformes
  - ☐ Carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal: diferenciação condroide, diferenciação óssea e outros tipos de diferenciação mesenquimal
    - ☐ Carcinoma metaplásico misto
    - ☐ Carcinoma mioepitelial

VI.1.1.1.1 Tipos raros

- ☐ Carcinoma com características neuroendócrinas (tumor neuroendócrino bem diferenciado, carcinoma neuroendócrino mal diferenciado ou carcinoma de pequenas células e carcinoma com diferenciação neuroendócrina)
- ☐ Carcinoma secretor
- ☐ Carcinoma papilar invasivo
- ☐ Carcinoma de células acinares
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
- ☐ Carcinoma polimorfo
- ☐ Carcinoma oncocítico
- ☐ Carcinoma rico em lipídios
- ☐ Carcinoma de células claras rico em glicogênio
- ☐ Carcinoma sebáceo
- ☐ Tumores do tipo de glândula salivar/glândulas anexiais da pele (cilindroma e hidradenoma de células claras)

VI.1.1.2 Tumores epiteliais-mioepiteliais

- ☐ Adenoma pleomórfico
- ☐ Adenomioepitelioma e adenomioepitelioma com carcinoma
- ☐ Carcinoma adenoide cístico

VI.1.1.3 Lesões precursoras

- ☐ Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)
- ☐ Neoplasia lobular
  - ☐ Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)
    - ☐ Carcinoma lobular *in situ* clássico
    - ☐ Carcinoma lobular *in situ* pleomórfico
  - ☐ Hiperplasia lobular atípica

-Manual de Laudos.indb 320 22/10/13 2:12 PM

VI.1.1.4 Lesões proliferativas intraductais

- ☐ Hiperplasia ductal usual (HDU)
- ☐ Lesões de células colunares incluindo atipia epitelial plana
- ☐ Hiperplasia ductal atípica (HDA)

VI.1.1.5 Lesões papilares

- ☐ Papiloma intraductal
  - ☐ Papiloma intraductal com hiperplasia atípica
  - ☐ Papiloma intraductal com carcinoma ductal *in situ*
  - ☐ Papiloma intraductal com carcinoma lobular *in situ*
  - ☐ Carcinoma papilar intraductal
  - ☐ Carcinoma papilar encapsulado
  - ☐ Carcinoma papilar encapsulado com invasão/carcinoma papilar sólido (*in situ* e invasivo)

VI.1.1.6 Proliferações epiteliais benignas

- ☐ Adenose esclerosante
- ☐ Adenose apócrina
- ☐ Adenose microglandular
- ☐ Cicatriz radial/lesão esclerosante complexa
- ☐ Adenomas (tubular, lactante, apócrino, ductal)

VI.1.2 Tumores mesenquimais

- ☐ Fasciiste nodular
- ☐ Miofibroblastoma
- ☐ Fibromatose de tipo desmoide
- ☐ Tumor miofibroblástico inflamatório
- ☐ Lesões vasculares benignas (hemangioma, angiomatose e lesões vasculares atípicas)
- ☐ Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
- ☐ Tumor de células granulares
- ☐ Tumores benignos de bainha neural periférica (neurofibroma e schwannoma)
- ☐ Lipoma/angiolipoma
- ☐ Lipossarcoma
- ☐ Angiossarcoma
- ☐ Rabdomiossarcoma
- ☐ Osteossarcoma
- ☐ Leiomioma
- ☐ Leiomiossarcoma

-Manual de Laudos.indb 321 22/10/13 2:12 PM

VI.1.3 Tumores fibroepiteliais

- ☐ Fibroadenoma
- ☐ Tumor *phyllodes* (benigno, *borderline*, maligno; tumor estromal periductal de baixo grau)
- ☐ Hamartoma

VI.1.4 Tumores do mamilo

- ☐ Adenoma do mamilo
- ☐ Tumor seringomatoso
- ☐ Doença de Paget do mamilo

VI.1.5 Linfoma maligno

- ☐ Linfoma de grandes células B difuso
- ☐ Linfoma de Burkitt
- ☐ Linfoma de células T
  - ☐ Linfoma de grandes células anaplásico, ALK negativo
- ☐ Linfoma de células B extranodal da zona marginal de tipo MALT
- ☐ Linfoma folicular

VI.1.6 Tumores metastáticos

VI.1.7 Tumor da mama masculina

- ☐ Ginecomastia
- ☐ Carcinoma (invasivo/*in situ*)

VI.1.8 Padrões clínicos

- ☐ Carcinoma inflamatório
- ☐ Carcinoma de mama bilateral

VI.2 Relatório anatomopatológico em carcinoma invasivo da mama

Recomenda-se incluir no relatório final: tipo de espécime, lateralidade e local do tumor, características do tumor (dimensões, multifocalidade/multicentricidade, tipo histológico, componente *in situ* associado, grau histológico), invasão vascular, *status* das margens pintadas com nanquim, menor distância do tumor às margens, *status* axilar (número de linfonodos comprometidos/número de linfonodos encontrados, dimensão do menor foco metastático – para caracterização de micrometástase ou células tumorais isoladas – e extensão extracapsular e/ou coalescência), estadiamento pós-cirúrgico (pTNM).

-Manual de Laudos.indb 322 22/10/13 2:12 PM

VI.3 *Check-list* para o diagnóstico de carcinoma invasivo

VI.3.1 Grau histológico do carcinoma invasivo (Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston e Ellis)

Diferenciação tubular

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

Grau nuclear

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

Índice mitótico

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

Grau histológico final (soma de pontos obtidos em cada uma das características anteriores)

☐ Baixo grau (bem diferenciado): 3 a 5 pontos

☐ Grau intermediário (moderadamente diferenciado): 6 a 7 pontos

☐ Alto grau (mal diferenciado): 8 a 9 pontos

VI.3.2 Tamanho do tumor (deve ser utilizado o maior diâmetro do componente invasivo para fins de pTNM)

☐ Microinvasão (≤ 0,1 cm)

☐ Maior diâmetro do maior foco de invasão (> 0,1 cm): à macroscopia _____ cm; à microscopia _____ mm

☐ Maior diâmetro da totalidade do tumor _____ cm ou mm (incluindo o componente ductal *in situ*) nos casos em que o tumor invasivo não corresponder ao diâmetro total do tumor

☐ Não diretamente mensurável: neoplasia presente em _____ corte(s) histológico(s) do total de _____ corte(s) examinado(s), medindo _____ mm de maior diâmetro na preparação histológica em que estiver mais bem representada

☐ Apenas o carcinoma ductal *in situ* está presente após quimioterapia neoadjuvante pré-operatória

☐ Ausência de tumor residual após quimioterapia neoadjuvante pré-operatória

VI.3.3 Avaliação da extensão do carcinoma in situ *(quando associado a carcinoma invasivo)*

☐ Ausente

☐ Escasso

☐ Extenso (maior que 25% da área tumoral)

☐ Outros (especificar) _____

☐ Maior diâmetro estimado: à macroscopia _____ cm; à microscopia_____ mm

☐ Não diretamente mensurável: neoplasia *in situ* presente em _____ corte(s) histológico(s) do total de _____ corte(s) examinado(s), medindo _____ mm de maior diâmetro na preparação histológica em que estiver mais bem representada

-Manual de Laudos.indb 323 22/10/13 2:12 PM

☐ Padrão arquitetural do carcinoma ductal *in situ* _____

☐ Grau nuclear do carcinoma ductal *in situ* (1/2/3)_____

☐ Necrose

☐ Focal

☐ Central, expansiva ("comedo")

VI.3.4 Multifocalidade e multicentricidade

VI.3.4.1 Multifocalidade (vários focos em um mesmo quadrante com distância dos focos ≥ 5 cm)

☐ Ausente

☐ Presente

☐ Número de focos _____

☐ Diâmetro de cada foco _____

☐ Diâmetro do foco maior (pTNM) _____

☐ Mesmo tipo e grau histológico

☐ Diferentes tipos e graus histológicos (especificar) _____

VI.3.4.2 Multicentricidade (distância dos focos > 5 cm presentes em mais de um quadrante). Só pode ser verificada em mastectomias, não sendo possível essa avaliação em espécimes menores

☐ Ausente

☐ Presente

☐ Número de focos _____

☐ Diâmetro de cada foco _____

☐ Diâmetro do foco maior (pTNM) _____

☐ Mesmo tipo e grau histológico

☐ Diferentes tipos e graus histológicos (especificar) _____

VI.3.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

☐ Ausente

☐ Duvidosa (provável, mas não definitiva)

☐ Não avaliável

☐ Presente

☐ Peritumoral ☐ Dérmica

☐ Dérmica associada a quadro clínico de carcinoma inflamatório (pT4d)

VI.3.6 Infiltrado inflamatório no estroma tumoral

☐ Ausente ☐ Moderado

☐ Leve ☐ Intenso

☐ Não avaliável

-Manual de Laudos.indb 324 22/10/13 2:12 PM

VI.3.7 Invasão perineural e neural

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não avaliável

VI.3.8 Necrose tumoral

☐ Ausente ☐ Moderada

☐ Leve ☐ Intensa

☐ Não avaliável

VI.3.9 Avaliação da extensão tumoral

Pele da mama

☐ Livre de neoplasia

☐ Invasão sem ulceração

☐ Invasão com ulceração (pT4b)

☐ Nódulo-satélite ipsilateral, não contíguo com o carcinoma invasivo da mama (pT4b)

☐ Não avaliável

Papila

☐ Livre de neoplasia

☐ Doença de Paget

☐ Envolvida por carcinoma ductal *in situ*

☐ Envolvida por extensão direta de carcinoma invasivo

☐ Não avaliável

Músculo peitoral

☐ Livre de neoplasia

☐ Invasão do músculo

☐ Invasão da fáscia muscular

☐ Não avaliável

Outras estruturas da parede torácica (costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior) (especificar) _____

☐ Ausência de invasão

☐ Com invasão (pT4a)

VI.3.10 Margens cirúrgicas

☐ Livres

A menor distância do tumor à margem é de _____ cm ou mm. Peça com orientação topográfica – as menores distâncias do tumor às margens são: anterior _____; posterior (base) _____; lateral _____; medial _____; superior _____; inferior _____ cm ou mm

-Manual de Laudos.indb 325 22/10/13 2:12 PM

☐ Comprometidas (especificar localizações) _____
  ☐ Macroscopicamente comprometidas
  ☐ Comprometimento detectado à microscopia
  ☐ Envolvidas por carcinoma invasivo
    ☐ Envolvimento focal
    ☐ Envolvimento multifocal
    ☐ Envolvimento difuso
  ☐ Envolvidas por carcinoma *in situ*
    ☐ Envolvimento focal
    ☐ Envolvimento multifocal
    ☐ Envolvimento difuso

VI.3.11 Avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante pré-cirúrgica

Na mama

☐ Ausente
☐ Resposta parcial
☐ Resposta completa (ausência de tumor residual)

No(s) linfonodo(s)

☐ Ausência de metástase
☐ Metástase sem sinais de resposta ao tratamento
☐ Metástase com sinais de resposta parcial
☐ Ausência de metástase com fibrose cicatricial sugestiva de resposta completa

VI.3.12 Alterações do parênquima mamário não tumoral

Listar as alterações encontradas _____

_____

VI.3.13 Linfonodos axilares ipsilaterais

☐ Linfadenectomia convencional ☐ Linfonodo-sentinela

Número de linfonodos com metástases/número de linfonodos examinados _____/_____

☐ Macrometástases
☐ Micrometástases (> 0,2 a ≥ 2 mm)
☐ Células tumorais isoladas (≤ 0,2 mm ou menos de 200 células)
  ☐ Detectadas à HE
  ☐ Detectadas por imuno-histoquímica
  ☐ Detectadas por métodos moleculares (RT-PCR e outros) (especificar)_____
☐ Invasão capsular
☐ Extensão extracapsular
☐ Coalescência de linfonodos

VI.3.14 Exame intraoperatório (congelação)

☐ Não realizado

-Manual de Laudos.indb 326 22/10/13 2:12 PM

☐ Do nódulo

☐ Negativo (especificar o diagnóstico) _____

☐ Positivo (especificar o diagnóstico) _____

☐ Inconclusivo (aguardar exame em parafina)

☐ Das margens (especificar local) _____

☐ Negativas (medir a menor distância do tumor à margem) _____

☐ Positivas (especificar extensão do envolvimento e tipo de tumor) _____

☐ Inconclusivas (aguardar exame em parafina)

☐ Do linfonodo-sentinela

Número de linfonodos-sentinela examinado _____

☐ Negativo ☐ Positivo

Número de linfonodos-sentinela positivos/número de linfonodos-sentinela examinados _____/_____

☐ Macrometástase ☐ Micrometástase

☐ Células tumorais isoladas

VI.3.15 Fatores preditivos de resposta terapêutica em câncer de mama

Por imuno-histoquímica: especificar o anticorpo utilizado, o sistema de detecção, de revelação, respectivos fornecedores e o método de recuperação de epítopo.

VI.3.15.1 Receptores hormonais (imunoexpressão nuclear)

Receptor de estrogênio

☐ Negativo: nenhuma coloração ou menos de 1% dos núcleos das células neoplásicas corados

☐ Positivo: coloração nuclear em 1% ou mais dos núcleos das células neoplásicas (especificar a porcentagem de células neoplásicas que expressam o antígeno nuclear e a intensidade da coloração – fraca, moderada ou forte)

Receptor de progesterona

☐ Negativo: nenhuma coloração ou menos de 1% dos núcleos das células neoplásicas corados

☐ Positivo: coloração nuclear em 1% ou mais dos núcleos das células neoplásicas (especificar a porcentagem de células neoplásicas que expressam o antígeno nuclear e a intensidade da coloração – fraca, moderada ou forte)

Nota: Sempre que possível, selecionar um bloco que inclua tecido mamário normal (controle interno).

VI.3.15.2 HER2: superexpressão da proteína HER2 na membrana da célula neoplásica no componente invasivo do tumor

Resultado

☐ Negativo (escore 0) ☐ Negativo (escore 1+)

-Manual de Laudos.indb 327 22/10/13 2:12 PM

☐ Indeterminado (escore 2+)/requer Fish, Cish ou Sish

☐ Positivo (escore 3+)

Fish (amplificação gênica do HER2)

☐ Não realizada

☐ Realizada

☐ Não amplificada ☐ Amplificada ☐ Duvidosa

Outras técnicas especiais (especificar) _____

Resultado _____

VII. Estadiamento anatomopatológico (AJCC-UICC, 2010)

Descritores (quando aplicável)

☐ m (múltiplos focos de carcinoma invasivo)

☐ r (recorrente)

☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário (maior diâmetro do tumor invasivo)

☐ pTX – Não avaliável

☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário

☐ pTis – Carcinoma *in situ*

☐ Tis – (CDIS) Carcinoma ductal *in situ*

☐ Tis – (CLIS) Carcinoma lobular *in situ*

☐ Tis – (Paget) Doença de Paget do mamilo sem carcinoma invasivo ou *in situ* na mama

Nota: A doença de Paget associada ao tumor da mama é classificada de acordo com o tamanho do tumor mamário, devendo ser referida no laudo a ocorrência de doença de Paget.

☐ pT1 – ≤ 2 cm

☐ pT1mi – Microinvasão (foco ou focos ≤ 0,1 cm)

☐ pT1a – > 0,1 cm e ≤ 0,5 cm

☐ pT1b – > 0,5 cm e ≤ 1 cm

☐ pT1c – > 1 cm e ≤ 2 cm

☐ pT2 – > 2 cm e ≤ 5 cm

☐ pT3 – > 5 cm

☐ pT4 – Tumor de qualquer tamanho com invasão da parede torácica e/ou pele (com ulceração ou nódulos)

☐ pT4a –Extensão da parede torácica (invasão de costelas, músculos intercostais e músculo serrátil anterior); a invasão de músculo peitoral isoladamente não está incluída

-Manual de Laudos.indb 328 22/10/13 2:12 PM

- ☐ pT4b –Edema (incluindo *peau d'orange*), ulceração ou nódulos-satélite ipsilaterais na pele da mama
- ☐ pT4c –Presença de ambos, pT4a e pT4b
- ☐ pT4d –Carcinoma inflamatório

pN – Linfonodos regionais (requer excisão com avaliação histológica de pelo menos o nível I axilar (6 ou mais linfonodos)

- ☐ pNX Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
  - ☐ pN0 (i+) –Presença de células tumorais isoladas (CTI), detectadas por HE ou por exame imuno-histoquímico (menor ou igual a 0,2 mm ou até 200 células em uma única secção histológica completa do linfonodo)
  - ☐ pN0 (i-) –Pesquisa imuno-histoquímica negativa para células neoplásicas isoladas
  - ☐ pN0 (mol+) –Pesquisa molecular (geralmente RT-PCR) para células tumorais positivas, mas sem nenhuma célula detectada nos cortes corados pelo HE ou imuno-histoquímica
  - ☐ pN0 (mol-) –Pesquisa molecular para células neoplásicas isoladas negativa

Nota: O conceito de pN0 (i-) é questionável, pois nenhuma técnica exclui completamente a possibilidade de existirem CTI.

- ☐ pN1 –Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares ipsilaterais e/ou nos linfonodos da cadeia mamária interna pela biópsia do linfonodo-sentinela, mas não detectável clinicamente
  - ☐ pN1mi –Micrometástase (maior do que 0,2 mm e/ou mais de 200 células, porém menor ou igual a 2 mm)
  - ☐ pN1a –Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares, incluindo pelo menos um foco maior do que 0,2 mm
  - ☐ pN1b –Linfonodo da cadeia mamária interna com micrometástase ou macrometástase detectada pelo linfonodo-sentinela, mas não detectável clinicamente
  - ☐ pN1c –Metástases de 1 a 3 linfonodos axilares e em linfonodo da cadeia mamária interna com micrometástase ou macrometástase detectada pela biópsia do linfonodo-sentinela, mas não detectável clinicamente (se associada com mais de 3 linfonodos axilares positivos, classificar como pN3b)

-Manual de Laudos.indb 329 22/10/13 2:12 PM

☐ pN2 –Metástases em 4 a 9 linfonodos ou em linfonodo da cadeia mamária interna clinicamente aparente, na ausência de metástase axilar

- ☐ pN2a –Metástases em 4 a 9 linfonodos axilares, pelo menos uma metástase maior do que 2 mm
- ☐ pN2b –Metástases em linfonodos da cadeia mamária interna detectadas clinicamente, na ausência de comprometimento axilar

☐ pN3 –Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares*, ou em linfonodos infraclaviculares (nível III), ou em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral clinicamente aparentes, na presença de 1 ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares com metástase microscópica (macrometástase ou micrometástase) nos linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, clinicamente inaparente; ou em linfonodo supraclavicular ipsilateral

- ☐ pN3a –Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares, pelo menos uma metástase maior do que 2 mm ou metástase em linfonodo infraclavicular (nível III)
- ☐ pN3b –Metástases em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral detectadas clinicamente na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou metástases em mais de 3 linfonodos axilares associadas com doença microscópica (mascrometástase ou micrometástase) em linfonodo-sentinela da cadeia mamária interna, mas não clinicamente aparente
- ☐ pN3c –Metástases em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(is)

* **Nota:** Em classificação baseada apenas no linfonodo-sentinela sem dissecção axilar subsequente, utiliza-se "(ls)" para "linfonodo-sentinela". Exemplo: pN0(ls). Se, contudo, em uma dissecção axilar forem identificados menos de 6 linfonodos, utiliza-se também o modificador (ls).

pM – Metástases a distância

☐ pMX –Não avaliadas
☐ pM0 –Ausência de metástases a distância
☐ pM1 –Metástase a distância

Tabela 1 Estadiamento TNM para câncer de mama.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0

(continua)

-Manual de Laudos.indb 330 22/10/13 2:12 PM

Tabela 1 Estadiamento TNM para câncer de mama. (*continuação*)

Estádio	T	N	M
IA	T1*	N0	M0
IB	T0, T1*	N1 mi	M0
IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

* T1 inclui T1 mi.

VIII. Diagnóstico final (exemplos)

VIII.1 De carcinoma invasivo da mama

VIII.1.1 Quadrantectomia direita (QSE)

Carcinoma invasivo de tipo não especial (carcinoma ductal invasivo SOE). Grau histológico (Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston e Ellis) intermediário/grau 2 (formação tubular = escore 3; grau nuclear = escore 2; índice mitótico = escore 1/soma dos escores = 6). Carcinoma ductal *in situ* de padrão sólido e comedônico com microcalcificações, grau nuclear 2, extenso (representando cerca de 85% do volume do tumor), ocorrendo em múltiplos focos na periferia do componente invasivo. Não se observa invasão vascular. O tumor mede 2 cm no maior diâmetro com 0,6 cm formado pelo componente invasivo e 1,4 cm pelo componente *in situ*. Base focalmente comprometida por carcinoma ductal *in situ*. As menores distâncias do tumor às demais margens são: anterior (pele) 1 cm; superior 0,7 cm; inferior 1 cm; lateral 0,8 cm; medial 1,2 cm. Adenose no parênquima adjacente.

VIII.1.2 Linfonodos-sentinela axilares direitos (dois)

Linfonodo hipercapitante: carcinoma ductal micrometastático (foco de 0,3 mm de maior diâmetro). Linfonodo de menor captação: não se identificam metástases. Histiocitose sinusal.

Estadiamento pTNM (referir a edição do TNM): pT1bN1mi(ls)MX.

-Manual de Laudos.indb 331 22/10/13 2:12 PM

IX. Comentários

IX.1 Informações radiológicas

Principalmente nas lesões detectadas por métodos de imagem, é imprescindível a correlação imagemologia/anatomia patológica; por isso, é importante que o patologista conheça o grau de suspeição mamográfica das lesões que recebe para exame histopatológico. A classificação do American College of Radiology, o BI-RADS, adotada pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, estabelece as seguintes categorias para a mamografia:

- Categoria 0: incompleto. Necessita de avaliação adicional (repetição da mamografia, complementação com US, etc.).
- Categoria 1: negativa (sem anormalidades).
- Categoria 2: achados benignos.
- Categoria 3: achados provavelmente benignos. É recomendável seguimento mamográfico a intervalos curtos.
- Categoria 4: anormalidade suspeita (biópsia deve ser considerada). Subdividida em 4A (suspeita baixa), 4B (suspeita intermediária) e 4C (suspeita moderada).
- Categoria 5: altamente sugestiva de malignidade (tomar a ação apropriada).
- Categoria 6: malignidade, ainda não tratada, comprovada por biópsia (tomar a ação apropriada).

Nota: Normalmente, a partir da categoria 3 se iniciam outros procedimentos para diagnóstico, como PAAF, *core biopsy* e mamotomia.

IX.2 Carcinoma microinvasivo

A maioria dos autores conceitua microinvasão como foco ou focos com extensão além da membrana basal ductal, para o estroma adjacente não especializado (interductal e interlobular) ou para o tecido adiposo, nenhum dos focos ultrapassando 1 mm de maior diâmetro. O sistema TNM também utiliza o ponto de corte de 1 mm. A classificação da OMS (2012) admite as dificuldades, no que se refere à exigência de o foco microinvasivo se situar fora do estroma periductal especializado, e referencia o diagnóstico de microinvasão nesse local, quando o aspecto histológico é convincente.

IX.3 Classificação histológica dos carcinomas invasivos (OMS, 2012)

Os tumores mamários invasivos, em sua maioria, são carcinomas ductais, que não apresentam padrão citológico ou arquitetural especial. Na classificação anterior, eram denominados carcinomas ductais invasivos SOE. A atual classificação optou pela designação "carcinoma invasivo de tipo não especial". O objetivo é evitar o uso do termo "ductal", que induz o conceito errôneo de que esses tumores são exclusi-

-Manual de Laudos.indb 332 22/10/13 2:12 PM

vamente derivados do epitélio ductal, quando se sabe que a maioria dos carcinomas ductais ou lobulares se origina das unidades ductolobulares terminais.

Alguns tumores exibem características peculiares (p. ex., abundante secreção de muco) que determinam um padrão morfológico especial e também um prognóstico diferenciado. Esses tumores são chamados "tipos especiais puros" quando essas características citológicas e arquiteturais estão presentes em mais de 90% da neoplasia. São chamados "tipos mistos" quando um componente ductal invasivo SOE compõe cerca de 10 a 49% do tumor, sendo o restante representado por um tipo especial reconhecido (p. ex., carcinoma invasivo misto, de tipo não especial associado a carcinoma mucinoso).

A classificação recomenda, ainda, a utilização do termo "carcinoma invasivo com características medulares", dada a baixa reprodutibilidade dos critérios para o diagnóstico do carcinoma medular clássico, carcinoma medular atípico e carcinoma invasivo de tipo não especial com características medulares. Também considera que, como aspectos morfológicos apócrinos podem ocorrer em qualquer tipo de carcinoma invasivo ou *in situ*, é preferível a utilização do termo "carcinoma com diferenciação apócrina", categorizando a neoplasia de acordo com o tipo primário de carcinoma (p. ex., carcinoma lobular invasivo pleomórfico com diferenciação apócrina).

Dentre os carcinomas lobulares invasivos, é importante o reconhecimento da variante pleomórfica caracterizada por mostrar maior grau de atipia celular e pleomorfismo, alto índice mitótico quando comparado ao carcinoma lobular invasivo clássico, podendo ser negativo para receptores hormonais e positivo para o HER2, com alto índice proliferativo. No diagnóstico diferencial entre o carcinoma lobular clássico e o carcinoma invasivo de tipo não especial, grau 1, com características lobulares, é útil o exame imuno-histoquímico, com os marcadores E-caderina e p120, os quais mostram ausência de expressão de membrana para E-caderina e localização citoplasmática da catenina p120 em contraste com a positividade para E-caderina e expressão de membrana da p120 no carcinoma ductal. Vale ressaltar que 15% dos carcinomas lobulares invasivos expressam E-caderina.

IX.4 Tamanho do tumor

IX.4.1 Aspectos gerais

O tamanho do tumor é definido pelo maior diâmetro do componente invasivo para fins de pTNM. É avaliado conforme as possibilidades de visibilização à macroscopia (cm) ou à microscopia (mm). Caso haja discordância entre macroscopia e microscopia, optar pela segunda. Tumores bilaterais são estadiados separadamente. Em espécime contendo parte do tumor (tumor seccionado durante a cirurgia), caso a margem esteja macroscopicamente comprometida, o tumor é enqua-

-Manual de Laudos.indb 333 22/10/13 2:12 PM

drado como pTX porque a sua extensão total ainda não terá sido determinada. No entanto, deve-se fornecer a informação de maior diâmetro tumoral, especificando que o tamanho verdadeiro pode ser maior. Na cirurgia posterior para ampliação de margens, não se deve somar o diâmetro do tumor residual ao da peça anterior, pois a medida tende a ser superestimada. Em tumores pequenos, quando a *core biopsy* ou a biópsia incisional mostrar maior área de invasão que na biópsia excisional, considerar o maior foco de invasão para estadiamento pTNM. Se após a QT-neoadjuvante prévia houver apenas CDIS, considerar como ypTis e, na ausência de neoplasia residual, como ypT0.

O carcinoma ductal *in situ* puro deve ser medido e enquadrado como pTis no pTNM. Em caso de carcinoma invasivo associado a carcinoma ductal *in situ*, o tumor deve ser medido na totalidade (dado importante na decisão de cirurgia conservadora), embora, para fins de pTNM, só se utilize a medida do componente invasivo. Se o carcinoma *in situ* for encontrado em múltiplos focos, fora da massa tumoral invasiva, e corresponder a mais de 25% do tumor, deve ser relatado como "carcinoma invasivo com extenso componente de carcinoma ductal *in situ*". A medida separada do componente *in situ* pode não ser necessária quando este não for extenso. Se o foco (ou focos) de invasão for menor ou igual a 1 mm, o tumor é classificado como carcinoma microinvasivo (pT1mi).

IX.4.2 Tumores múltiplos

Na ocorrência de mais de um tumor na mesma mama, deve-se citar o número e os tamanhos dos tumores (mas apenas a medida do maior deve ser utilizada para fins de TNM). A classificação TNM adota o modificador "m" para distinguir casos com múltiplos focos de invasão daqueles com foco único. Carcinomas múltiplos ipsilaterais, em geral, são de aparência semelhante tanto na morfologia quanto no imunofenótipo, e o exame imuno-histoquímico deve ser feito apenas no tumor maior. Na ocorrência de tumores de tipo ou grau histológico distintos, deve-se submetê-los separadamente à imunofenotipagem, pois é provável que se tratem de tumores sincrônicos, biologicamente distintos.

Deve-se ter cuidado na avaliação de focos-satélite menores muito próximos (distância entre 1 e 5 mm), pois, em geral, correspondem a um tumor único com provável conexão em outro plano de corte.

É importante submeter o tecido entre os múltiplos focos tumorais para caracterização de multifocalidade ou multicentricidade.

IX.4.3 Graduação histológica do carcinoma invasivo

Todos os carcinomas invasivos da mama devem ser graduados. Recomenda-se o grau histológico combinado ou final de Nottingham (modificação de Elston-Ellis do sistema de graduação de Scarff-Bloom-Richardson), que leva em conta a formação

-Manual de Laudos.indb 334 22/10/13 2:12 PM

de túbulos, o pleomorfismo nuclear e o índice mitótico. Um sistema de escore de 1 a 3 é dado para cada um desses parâmetros avaliados separadamente, da seguinte maneira:

- Formação tubular: escore 1 (na maior parte do tumor, > 75%), escore 2 (entre 10 e 75%) e escore 3 (em menos de 10%).
- Grau nuclear (pleomorfismo): escore 1 – núcleos pequenos, com pouco aumento ou variação no tamanho em comparação com os núcleos das células epiteliais ductais normais, com contornos regulares e uniformidade da cromatina nuclear; escore 2 – os núcleos são maiores do que os núcleos das células ductais normais, aspecto vesiculoso, nucléolos mais visíveis, geralmente únicos e com variação moderada no tamanho e na forma; e escore 3 – variação acentuada no tamanho e na forma nuclear, nos núcleos volumosos e bizarros, nos vesiculosos, com nucléolos grandes proeminentes, geralmente múltiplos.
- Índice mitótico: contar apenas as figuras de mitose bem definidas, ignorando-se núcleos hipercromáticos e picnóticos. As figuras de mitose são contadas em 10 campos de maior aumento na periferia do tumor, onde a atividade proliferativa for intensa. Se houver variações do número de mitoses observadas em áreas diferentes do tumor, devem ser contados outros grupos de 10 campos para se obter a contagem correta (mais alta). É necessário calibrar o microscópio para produzir dados comparáveis, pois o tamanho do campo de maior aumento varia até 6 vezes de acordo com cada fabricante de microscópio. Portanto, a avaliação dos pontos para contagens mitóticas é feita de acordo com a área do campo de aumento maior (400 x) do microscópio. A última edição da OMS (2012) forneceu uma tabela para contagem mitótica de acordo com os vários campos do microscópio. Por exemplo: campo de 0,40 mm: contagem mitótica escore 1: ≤ 4, escore 2: 5-9, escore 3: ≥ 10; campo de 0,60 mm: escore 1: ≤ 10, escore 2: 11-20, escore 3: ≥ 21.
- Importante: o retardo na fixação pode reduzir a contagem mitótica.
- Grau histológico combinado ou final: os escores de cada elemento são somados, resultando em escore de 3 a 9 pontos. A graduação final é expressa da seguinte forma:
  - 3 a 5 pontos: baixo grau, grau 1 (bem diferenciado);
  - 6 a 7 pontos: grau intermediário, grau 2 (moderadamente diferenciado);
  - 8 a 9 pontos: alto grau, grau 3 (pouco diferenciado).

IX.4.4 Invasão vascular

Associa-se à maior frequência de metástase axilar e é também um fator prognóstico independente de recorrência local e a distância. Pode ocorrer em aproximadamente 15% das pacientes sem metástase axilar e, neste grupo, é ainda mais importante como fator prognóstico. Deve ser avaliada no tecido mamário adjacente ou a distância do

-Manual de Laudos.indb 335 22/10/13 2:12 PM

carcinoma invasivo. Não há necessidade de separar invasão linfática de invasão de vasos sanguíneos. Na invasão vascular verdadeira, agrupamentos de células neoplásicas são encontrados no interior de espaços totalmente revestidos por células endoteliais, com aderência das células neoplásicas ao endotélio. Pode haver trombos, hemácias ou material amorfo semelhante à linfa no interior dos espaços vasculares que geralmente são encontrados ao redor de artérias. São necessários cuidados com artefatos de retração que podem simular invasão vascular. No artefato de fixação, os agrupamentos de células tumorais separam-se do estroma por colapso, retendo o contorno exato do espaço resultante do artefato. Tais espaços não são revestidos por células endoteliais, são vazios e podem ou não ser circundados por células estromais.

IX.4.5 Fatores preditivos de resposta terapêutica em câncer de mama

Além dos fatores prognósticos clássicos (TNM, tipo e grau histológico do tumor) é importante a verificação por imuno-histoquímica dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP) validados como úteis no manejo clínico de pacientes, como fatores preditivos de resposta à terapia hormonal. Mais recentemente, também o HER2 foi validado como fator preditivo de resposta às terapias-alvo contra a proteína do HER2 (trastuzumabe e lapatinibe), além de identificar pacientes que terão maior benefício com esquemas de quimioterapia baseados em antraciclina. A avaliação do índice proliferativo pelo Ki-67 (MIB-1) tem sido demonstrada útil para prever o grau de resposta à quimioterapia. Um alto índice (> 15 a 20%) associa-se a menor sobrevida livre de doença e maior chance de resposta à quimioterapia. Todavia, a literatura não estabelece um ponto de corte específico, recomendando que seja referido no relatório histopatológico o percentual de núcleos corados. Outros marcadores, como p53, marcadores de angiogênese e EGFR, embora amplamente estudados, ainda não têm utilidade clínica comprovada e por isso não serão abordados neste Manual.

IX.4.5.1 Recomendações para a avaliação de fatores preditivos

São recomendações importantes para o processamento de amostras de câncer de mama para imuno-histoquímica: (1) selecionar no exame macroscópico amostra do tumor preferencialmente sem necrose ou hemorragia. – se possível, incluir parênquima adjacente sem evidência de comprometimento tumoral, para ser utilizado como controle interno da reação; (2) fixar imediatamente em formalina a 10%, tamponada, por tempo não inferior a 6 horas para *core biopsy* e não superior a 48 horas em espécimes maiores para evitar inativação de sítios antigênicos; e (3) evitar estocar, por mais de 6 semanas, lâminas não coradas para exame imuno-histoquímico.

IX.4.5.2 Receptores hormonais

A determinação por imuno-histoquímica de receptores hormonais (RE e RP) deve ser feita rotineiramente em todos os tumores primários de mama. É recomen-

-Manual de Laudos.indb 336 22/10/13 2:12 PM

dável, ainda, em recidivas tumorais ou metástases a distância, pois tem sido demonstrada uma mudança do perfil em relação ao tumor primário. A imuno-histoquímica (IHQ) é recomendada para os tumores pequenos em amostras obtidas por agulha grossa (*core biopsy*) ou por punção aspirativa com agulha fina (PAAF). A *core biopsy* tem sido muito utilizada para aferição do painel prognóstico/preditivo em pacientes que serão submetidos à quimioterapia neoadjuvantes antes da cirurgia. Quando o tumor primário não está disponível, a análise pode ser feita em metástases, como as de linfonodos. Controles positivo e negativo devem ser incluídos em todas as reações. Como controle interno, é recomendável a utilização de fragmento de parênquima mamário normal adjacente à neoplasia.

As seguintes informações técnicas devem constar do laudo de IHQ: (1) o anticorpo utilizado e fornecedor comercial; (2) o sistema de revelação utilizado e o fornecedor; (3) o método de recuperação de epítopo, se empregado; (4) resultado da reação: relatar a porcentagem e a intensidade de células tumorais expressando o antígeno nuclear. O ponto de corte estabelecido para a positividade pelo consenso ASCO/CAP é de positividade maior ou igual a 1% nos núcleos das células neoplásicas. Deve-se estabelecer o percentual e a intensidade dos núcleos corados. Embora o consenso ASCO/CAP recomende fornecer o resultado em sistema de *escore* (Allred escore, H escore, etc.), considera-se opcional a sua utilização.

IX.4.5.3 HER2

Não há consenso na literatura sobre o melhor método para detectar a amplificação gênica e/ou superexpressão proteica do HER2. A imuno-histoquímica tem sido utilizada como método inicial ou de triagem para avaliação do HER2 por ser de fácil execução e menor custo. A técnica de Fish é mais acurada e quantitativamente mais precisa que a imuno-histoquímica; entretanto, é mais cara e requer maior tecnologia e tempo na interpretação. A imuno-histoquímica detecta a superexpressão proteica do HER2 localizada na membrana citoplasmática da célula tumoral. Para fins de escore, apenas o componente invasivo deve ser considerado. Os controles negativos, interno e externo ideais são aqueles que mostram ausência de coloração de membrana no tecido mamário normal. O sistema de escore adotado pelo ASCO/CAP para avaliar a reação imuno-histoquímica para o HER2 está especificado na Tabela 2, que avalia apenas a coloração de membrana, no componente invasivo do tumor. As diretrizes do ASCO/CAP recomendam concordância da imuno-histoquímica com a Fish de 95%, tanto dos casos HER2 positivos (3+) quanto nos negativos (0 a 1+), para avaliação do controle de qualidade. Os casos 2+ mostram maior discordância com a amplificação gênica e a Fish tem sido indicada, na rotina, antes de iniciar o tratamento com trastuzumabe.

Algumas recomendações são importantes na avaliação imuno-histoquímica do HER2: (1) o laudo deve conter o método e o reagente empregado, incluindo o nome

-Manual de Laudos.indb 337 22/10/13 2:12 PM

do *kit* e fornecedor comercial; (2) controles positivo e negativo devem ser incluídos em cada bateria de reações; (3) apenas o componente invasivo (não a doença *in situ)* deve ser avaliado para estabelecimento do escore; (4) nas reações imuno-histoquímica, apenas a reatividade da membrana deve ser considerada positiva; (5) o resultado da reação deve ser referido em porcentagem de células do carcinoma invasor imunopositivas; (6) quando o caso for classificado como 2+, o laudo deve conter um comentário adicional sugerindo outro teste, preferencialmente a Fish para confirmação do diagnóstico.

Tabela 2 Resultado do HER2 (imuno-histoquímica).

Escore e significado	Critério (coloração da membrana citoplasmática)
0 (negativo)	Ausência de reatividade ou reatividade em ≤ 10% das células tumorais
1+ (negativo)	Reatividade fraca em > 10% das células tumorais, mas a coloração é incompleta, só parte da membrana é positiva
2+ (indeterminado)	Reatividade fraca ou moderada, mas completa, em > 10% das células tumorais ou há coloração intensa, circunferencial ≤ 30% das células tumorais
3+ (positivo)	Mais de 30% das células tumorais mostram coloração intensa, circunferencial, homogênea (padrão *chicken-wire*)

IX.4.6 Expressão gênica e assinatura molecular do carcinoma da mama

Estudos de hibridização genômica comparativa por *microarrays* demonstraram grande heterogeneidade em nível genético nos carcinomas da mama, contribuindo para o conhecimento da biologia tumoral deste. Essas pesquisas permitiram estabelecer uma classificação molecular (subtipos "intrínsecos") e identificar subgrupos de bom e mau prognóstico com implicações para o manuseio clínico. São cinco os tipos principais de assinaturas genéticas identificadas: luminal A, luminal B, rico em HER2, basal-símile e mama normal-símile. Mais recentemente, foram descritos dois tipos adicionais de tumores que são, na maioria, RE negativos: o tipo apócrino e o *claudin-low*. A seguir, são definidos os quatro primeiros grupos:

- Subtipo luminal A (55% dos carcinomas de mama): expressam altos níveis de genes regulados pelo RE, genes associados à ativação do RE e de citoceratinas luminais (CK8/18). Não mostram superexpressão do HER2 e têm baixa expressão

-Manual de Laudos.indb 338 22/10/13 2:12 PM

de genes relacionados à proliferação celular. Do ponto de vista clínico, são tumores de melhor prognóstico com longo intervalo livre de doença.

- Subtipo luminal B (15% dos carcinomas de mama): esses tumores expressam níveis baixos de RE e dos genes a estes relacionados. Geralmente são negativos para RP ou mostram baixa expressão. A superexpressão do HER2 é demonstrada em 30 a 50% dos casos e pode apresentar superexpressão para EGFR (HER1). Tem maior expressão de genes vinculados à proliferação celular. São casos mais agressivos que o luminal A e de pior prognóstico.
- Subtipo rico em HER2 (15 a 20% dos carcinomas de mama): mostra superexpressão do HER-2 e de outros genes localizados no *amplicon* do HER2, não expressa RE e RP e tem alta expressão de genes relacionados à proliferação celular. São casos mais agressivos, mas o curso clínico pode ser modificado pela terapia-alvo anti-HER2. Nem sempre correspondem a tumores positivos para HER2 pela imuno-histoquímica ou Fish.
- Subtipo basal-símile (10% dos carcinomas de mama): não expressa RE, RP ou HER2. Mostra alta expressão de genes relacionada à proliferação celular e de citoceratinas basais (CK5, CK14, CK17) e pode mostrar amplificação do EGFR (HER1). A maioria ocorre em pacientes jovens, mais comum em hispânicas ou afro-americanas, podendo estar associada à história familiar e ao câncer hereditário (BRCA1). São casos agressivos, com exceção de alguns tumores dentro desse perfil gênico, como o carcinoma adenoide cístico, o carcinoma medular e carcinoma adenoescamoso de baixo grau. Cerca de 70 a 80% dos casos de tipo basal-símile ao estudo genético são triplo negativos ao exame imuno-histoquímico.

Estudos estão avaliando a reprodutibilidade de tentar prever a classificação genética por meio das informações obtidas pelo exame de rotina (grau histológico) e análise imuno-histoquímica (*status* dos receptores hormonais, HER2, determinação do índice proliferativo/Ki-67, uso de citoceratinas de alto peso molecular – CK5/6, CK14, CK17 – e *status* do HER1/EGFR). Há indicações de que esses parâmetros poderiam identificar grupos com diferentes prognósticos e prever resposta a terapias específicas. Todavia, ainda é considerada precoce a tentativa de "traduzir" essas informações para estabelecer o tipo genético dos carcinomas da mama no relatório histopatológico. No entanto, pesquisas que incluíram tipos especiais no estudo de perfil gênico mostraram que esses tumores são mais homogêneos que o carcinoma ductal invasivo (carcinoma invasivo de tipo não especial) e geralmente se enquadram em apenas um subtipo molecular. Esses estudos e outros que se seguiram usando os marcadores imuno-histoquímicos demonstraram que a classificação molecular tem um nível elevado de concordância nos tipos especiais de carcinoma da mama. Assim, pode-se sugerir que a maior parte dos carcinomas lobulares clássi-

-Manual de Laudos.indb 339 22/10/13 2:12 PM

cos, carcinomas cribriformes, papilares e mucinosos é do tipo luminal A; enquanto os metaplásicos, medulares, adenoide císticos e secretórios são classificáveis como basal-símile. É importante frisar que os carcinomas adenoide císticos e secretórios são usualmente de bom prognóstico a despeito do imunofenótipo basal-símile. Paralelamente, vários ensaios de perfil de expressão gênica têm sido usados para identificar grupos de bom e mau prognósticos na prática clínica (OncotypeDX®; Mamma Print®; Theros H/I®/H: I Ratio; Map Quant DX™/Genomic Grade Index; MammaGene®). Desses, apenas o OncotypeDX®, o Theros H/I® e o MammaGene® utilizam tecido fixado em formalina e emblocado em parafina. Dentre as limitações do método, estão o alto custo e o fato de que o valor preditivo praticamente se limita aos casos positivos para o RE e negativos para HER2.

IX.4.7 Efeitos pós-terapia no carcinoma invasivo da mama e estadiamento ypT e ypN

A prática crescente de começar a terapia (quimioterapia, endocrinoterapia e/ou terapia-alvo) antes do tratamento cirúrgico definitivo (terapia pré-cirúrgica ou neoadjuvante) necessita da combinação de informações do exame clínico, de imagens e do exame anatomopatológico para determinar melhor as classificações T, N e M antes do tratamento. Classificações pós-tratamento ypT e ypN são determinadas após a cirurgia definitiva. As alterações observadas no carcinoma são usadas para avaliar a resposta *in vivo*. O carcinoma residual ou leito tumoral deve ser identificado para avaliar a resposta à terapia, podendo ser facilitado pela colocação de *clips* metálicos antes do tratamento. A ausência desses marcadores pode dificultar ou tornar impossível uma avaliação sobre a resposta patológica completa (pCR). Em casos de pCR, o leito tumoral pode ser identificado macroscopicamente como uma área de fibrose. Carcinomas residuais tornam-se tipicamente mais macios e mais difíceis de serem palpados, exceto nos casos de resposta mínima ou ausente. Devem ser anotados o tamanho macroscópico do tumor residual identificável ou dos múltiplos focos tumorais, bem como as distâncias das margens de ressecção cirúrgica. Alterações nas células tumorais residuais, quando presentes, são de graus variados.

Nos carcinomas resistentes à terapia, não são detectadas alterações morfológicas. Frequentemente, os carcinomas tornam-se menos celulares e as células geralmente são isoladas ou formam pequenos ninhos ao longo do leito tumoral. O tamanho e a celularidade dos focos de carcinoma residual devem ser relatados, pois a extensão do carcinoma invasivo residual, associada ao estado linfonodal, é um fator preditivo poderoso da sobrevida a longo prazo.

IX.4.8 Estadiamento ypT e ypN

Carcinomas pós-tratamento neoadjuvante são indicados para as categorias T e N pelo prefixo "y"; "p" refere-se à classificação patológica. O tamanho patológico do tumor pós-tratamento (ypT) é baseado no maior foco contíguo de carcinoma invasi-

-Manual de Laudos.indb 340 22/10/13 2:12 PM

vo. Se houver múltiplos focos esparsos de carcinoma é designado com um modificador "m". A medida do maior foco tumoral não deve incluir áreas de fibrose dentro do leito tumoral. Esse sistema não leva em consideração as alterações na celularidade tumoral. Recomenda-se que as informações adicionais sobre a extensão da doença residual e a celularidade tumoral geral sejam incluídas no relatório anatomopatológico. A maioria dos carcinomas apresenta o mesmo grau nuclear após o tratamento. Em alguns casos, o grau pode ser maior por causa do intenso pleomorfismo nuclear. Em casos muito raros, o carcinoma será de grau menor após o tratamento. Ainda não foi determinado o significado prognóstico da alteração do grau nuclear após o tratamento. Os linfonodos axilares devem ser avaliados antes da terapia neoadjuvante. Linfonodos de volume aumentado, ou aqueles identificados por ecografia, devem ser avaliados por punção aspirativa com agulha fina ou biópsia de fragmentos (*core biopsy*). Se não for encontrado carcinoma metastático, pode ser realizada a biópsia do linfonodo-sentinela. Nos linfonodos removidos após a terapia neoadjuvante, áreas de fibrose ou numerosos histiócitos xantomatosos podem ser encontrados e interpretados como resposta patológica da doença metastática. A imuno-histoquímica com pancitoceratinas (AE1/AE3) pode ser útil na identificação de carcinoma metastático residual de pequeno volume, tanto nos linfonodos quanto na mama. Sem avaliação pré-tratamento, não pode ser feita com certeza a distinção entre linfonodos negativos antes do tratamento e uma resposta patológica completa (pCR) linfonodal após o tratamento. Metástases pequenas após o tratamento, incluindo células tumorais isoladas, são indicativas de uma resposta patológica incompleta. Após a terapia neoadjuvante, a presença de células tumorais isoladas detectadas por HE deve ser interpretada como doença linfonodo-positiva.

Recomenda-se que seja feita avaliação imuno-histoquímica para RE, RP e HER2 nos carcinomas invasivos após o tratamento, pois alterações significativas podem ocorrer em certos carcinomas.

X. Exame macroscópico de espécimes em patologia mamária

X.1 Aspectos gerais comuns a vários tipos de espécimes

É importante estabelecer uma boa comunicação com os cirurgiões e clínicos, no sentido de que sejam fornecidas informações clínicas relevantes, especificações sobre o tipo de espécime, acessibilidade à radiografia da peça cirúrgica, informações sobre história prévia de câncer de mama, QT-neoadjuvante, etc.

Em todas as circunstâncias, o ideal é assegurar a chegada imediata do espécime intacto ao patologista ou sua adequada fixação – em formalina a 10% tamponada, em quantidade cerca de 5 a 10 vezes o volume do material. Má fixação ou períodos muito

-Manual de Laudos.indb 341 22/10/13 2:12 PM

curtos de fixação afeta substancialmente a qualidade do tecido e a preservação antigênica. Uma fixação adequada vai de 6 a 42 horas ou mais, dependendo do tamanho do espécime. Longos períodos de fixação podem afetar a preservação antigênica; todavia, a antigenicidade, em geral, mantém-se preservada pelo menos até 1 semana depois de iniciada a fixação. As peças excisionais grandes e as mastectomias devem ser seccionadas pelo patologista o mais rapidamente possível, para melhor penetração do fixador.

Em biópsias excisionais ou ressecções segmentares, é essencial que a orientação topográfica das margens seja feita pelo cirurgião, marcando três relações anatômicas na superfície externa para permitir a orientação adequada do espécime. A marcação deve ser especificada na requisição do exame, juntamente com a lateralidade e o quadrante. Cada laboratório deve propor aos cirurgiões um código de orientação para essa marcação, que deve ser feita preferencialmente com fios de sutura. Pode-se utilizar como código: fio **c**urto = **c**ranial, fio **l**ongo = **l**ateral e fio **m**édio = **m**edial.

É fundamental realizar a pintura das margens antes de seccionar a peça cirúrgica. Recomenda-se usar cor única e separar cada uma das seis margens em diferentes cassetes (anterior, posterior/base, superior, inferior, medial, lateral) ou alternativamente pintá-las de diferentes cores. A fixação da tinta ao espécime pode ser melhorada removendo-se a gordura da superfície, através da imersão prévia do espécime em álcool e posterior secagem. A tinta é aplicada na superfície e o espécime imerso em fixador ácido, como o Bouin ou solução formol-ácido acético a 5% por 10 minutos. Na literatura, não há consenso sobre a definição de margem livre. Todavia, a maior parte dos patologistas designam como margem livre aquela em que o tumor não toca a margem pintada, mesmo que essa distância seja mínima. Portanto, é essencial realizar as medidas da menor distância do tumor às margens pintadas, à macroscopia e também à microscopia, quando estas diferirem da avaliação macroscópica. Cabe ao cirurgião decidir em bases clínicas, radiológicas e anatomopatológicas, se a lesão foi ou não adequadamente excisada. Do mesmo modo, não há consenso sobre como deve ser feita a seleção dos cortes para o exame histológico das margens. Há avaliações extremamente complexas, incluindo grande número de cortes perpendiculares (radiais) e paralelos (*shave*), como a do grupo de Nottingham. Contudo, a maior parte dos autores utilizam cortes perpendiculares às seis margens cirúrgicas, obtendo dois cortes de cada margem (total = 12). Uma avaliação mais completa pode ser necessária em caso de carcinoma ductal *in situ* puro, em que é preferível incluir a peça na totalidade, após confirmado o diagnóstico nos cortes iniciais. O mapa de clivagem do espécime, com o número de blocos amostrados e a sua correspondência anatômica e das margens, deve constar no laudo, pois permite remontar espacialmente o espécime e ser compreendido por outros patologistas quando o caso for enviado para revisão. Um exame microscópico cuidadoso acom-

-Manual de Laudos.indb 342 22/10/13 2:12 PM

panhando o mapa de clivagem é fundamental principalmente para adequada correlação rádio-histológica e medida da lesão.

O texto a seguir especifica as particularidades dos espécimes mais comuns em patologia mamária.

X.1.1* Core biopsy *por controle imagenológico (US ou estereotaxia), obtida por agulha com pistola automática ou sucção a vácuo (mamotomia)

X.1.1.1 Recomendações para o radiologista

Fornecer as informações radiológicas e/ou ultrassonográficas; confirmar microcalcificações pela radiografia dos fragmentos; identificar os espécimes que contenham calcificações por meio da pintura com nanquim ou colocação em recipiente separado. É recomendável que o radiologista envolva os fragmentos em filtro de papel, antes de mergulhá-los no fixador, para evitar perda das calcificações.

X.1.1.2 Macroscopia

Descrever o número de fragmentos, forma (filiformes), medida (cm) do maior e do menor, peso do conjunto, cor e consistência. Dispor os fragmentos paralelamente sobre filtro de papel, embrulhá-los ou prendê-los com esponja apropriada para evitar perdas. Recomenda-se um número de até 5 fragmentos para cada cassete. Processar em cassetes diferentes os espécimes encaminhados em separado.

X.1.1.3 Microscopia

O corte do bloco em apenas um nível em geral é suficiente para avaliação de nódulos. Recomendam-se cortes em 3 a 6 níveis de cada bloco de parafina para microcalcificações ou em casos de discordância com os achados radiológicos.

X.1.1.3.1 Informações para o relatório de carcinoma

- Invasão estromal tipo histológico, grau histológico (considerar provisório, pois pode ser modificado na peça cirúrgica), invasão vascular (só deve ser referida quando houver achados inequívocos), presença de carcinoma ductal *in situ* (referir padrão arquitetural, grau nuclear, comedonecrose); ocorrência de calcificações e localização.
- Opcional: é recomendável fornecer a medida microscópica do maior diâmetro do componente invasivo na *core,* onde estiver mais bem representado, sobretudo em tumores pequenos.
- A análise do *status* dos receptores hormonais e do HER-2 pode ser realizada em *core biopsy* e é particularmente importante nos pacientes que serão selecionados para quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante).

Em *core biopsy*, o tempo de fixação inferior a 6 horas resulta em má preservação antigênica, inviabilizando o exame imuno-histoquímico com possibilidade de resultados falso-negativos. A interpretação pode ser pouco precisa na ocorrência de hete-

-Manual de Laudos.indb 343 22/10/13 2:12 PM

rogeneidade tumoral, quando a neoplasia está pouco representada, e na interpretação do HER2, quando há artefato de esmagamento do tecido.

X.1.1.3.2 Limitações

- No diagnóstico diferencial entre:
  - Hiperplasia ductal atípica e carcinoma ductal *in situ* de baixo grau (em caso de dúvida, optar pelo primeiro diagnóstico).
  - Carcinoma ductal *in situ* de baixo grau de padrão sólido e carcinoma lobular *in situ* (painel de anticorpos com E-caderina, CK 5,6, CK de alto peso molecular, com anticorpo monoclonal 34-beta-E12, pode ser útil para definição).
  - Carcinoma tubular, adenose esclerosante e adenose microglandular.
  - Tumor *phyllodes* e fibroadenoma celular.
- Na caracterização de lesões papilares, lesão esclerosante complexa e cicatriz radial.
- No diagnóstico de subtipos especiais ou mistos de carcinoma invasivo (sobretudo o tubular).
- Em garantir a exclusão de invasão nos casos em que apenas carcinoma *in situ* estiver presente na amostra.

Essas limitações ocorrem pela possibilidade de a amostra não incluir as áreas mais representativas.

X.1.1.4 Informações relevantes

- Correlação entre clínica, radiologia e patologia: dados discordantes, em geral, são indicação para biópsia cirúrgica.
- Nas calcificações: usar luz polarizada para pesquisa de microcalcificações de oxalato de cálcio. Realizar cortes aprofundados no bloco, caso as calcificações confirmadas pela radiografia dos fragmentos não tenham sido encontradas nos cortes de rotina. Pode ser útil radiografar os blocos em perfil para confirmar a presença e localizar o nível em que se encontram. As calcificações menores do que 100 mcm não são representativas, já que estão fora dos limites da visão do radiologista.

Ter em mente que a caracterização completa do carcinoma só será possível pelo estudo do conjunto de dados obtidos na *core biopsy* e na peça cirúrgica subsequente.

X.1.2 Linfonodo-sentinela

O exame histopatológico do linfonodo-sentinela (LS) tem sido utilizado na abordagem de pacientes com carcinomas invasivos da mama menores ou iguais a 3 cm com axila clinicamente negativa. Recentemente, a sua indicação foi estendida para o carcinoma ductal *in situ* de alto grau extenso (> 2,5 cm), para evitar estadiamento subestimado pela possibilidade de invasão não detectada no exame histológico.

-Manual de Laudos.indb 344 22/10/13 2:12 PM

O College of American Pathologists (CAP) recomenda uma forma muito simples e de baixo custo para o exame do LS (Figura 1). Essa metodologia continua validada, pois ensaios clínicos bem conduzidos têm sugerido que a detecção de micrometástase ou de células tumorais isoladas em LS tem pouco ou nenhum valor prognóstico, sobretudo levando-se em conta que a maior parte das pacientes recebe sempre alguns tipos de tratamento sistêmico. Assim, o principal objetivo do exame do LS é detectar as macrometástases, que é atingido pelo método.

Os critérios indicados pelo CAP são descritos a seguir.

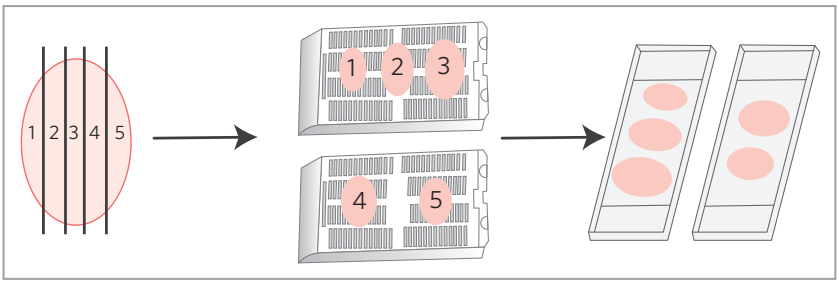
X.1.2.1 Macroscopia

Cortes longitudinais, ao longo do maior eixo do linfonodo a cada 2 mm. Submeter todas as fatias a exame histológico.

X.1.2.2 Microscopia

Examinar um corte de cada bloco (Figura 1).

Figura 1 Microscopia do linfonodo-sentinela mamário.



Todavia, há uma grande variação na metodologia empregada para o exame do LS. Os protocolos divergem desde a utilização do exame intraoperatório, ao número de cortes histológicos examinados e ao emprego de imuno-histoquímica para pesquisa de micrometástases ou de células tumorais isoladas.

X.1.2.2.1 Imuno-histoquímica (anticorpo anticitoceratina; o mais usado é o AE1/AE3)

O baixo impacto clínico do achado de micrometástases ou de células tumorais isoladas favorece a realização de pesquisa de metástase apenas pela HE, exceto em casos duvidosos e de carcinoma lobular invasivo, para os quais se recomenda a imuno-histoquímica. A pesquisa de metástase em LS gerou o estabelecimento de um ponto de corte inferior na definição de micrometástase (> 0,2 e ≥ 2 mm, ou mais de 200 células), que é caracterizada como pN1mi pelo sistema TNM (AJCC, 2010). Os depósitos menores, detectados por HE ou imuno-histoquímica, foram designados células tumorais isoladas (≤ 0,2 mm ou menos de 200 células) e definidos como pN0(i+) pelas incertezas quanto ao significado clínico.

-Manual de Laudos.indb 345 22/10/13 2:12 PM

Não há, até o momento, evidência indiscutível de que seriam indicativas de evolução adversa. Por essas razões, os últimos consensos não preconizaram a reavaliação de LS negativo à HE por imuno-histoquímica ou métodos moleculares (PCR), exceto em protocolos de pesquisa. Deve-se sempre confirmar que as células imunopositivas para citoceratina apresentam características citológicas de malignidade. Essa conduta é importante para evitar diagnósticos falso-positivos, pois células epiteliais benignas originárias de heterotopia ou transportadas secundariamente para os linfonodos após a instrumentação também se coram positivamente. As células reticulares do linfonodo também podem expressar citoceratina. Ainda se deve estar atento aos linfomas de aparência epitelioide, carcinomas invasivos com características medulares próximos à cauda axilar e ninhos de células névicas.

X.1.2.3 Linfonodo-sentinela em exame intraoperatório

O estudo clínico prospectivo desenvolvido pelo Grupo de Oncologia do Colégio Americano de Cirurgiões (ACOSOG Z0011) demonstrou que pode não ser necessária dissecção axilar completa em pacientes com tumores até T2 que tiveram um ou dois LS positivos. Desse modo, o exame intraoperatório do LS deixaria de ser necessário nesses pacientes.

No entanto, muitos cirurgiões continuam solicitando o exame intracirúrgico imediato do LS. Nesse caso, o CAP prefere o uso de *imprints* aos cortes histológicos intraoperatórios. Os *imprints* são obtidos das superfícies de corte dos linfonodos, após as secções macroscópicas realizadas, de acordo com a metodologia para o exame convencional já descrito. Outros *experts* referiram dificuldade em basear suas conclusões apenas nos *imprints* e recomendaram secção em três níveis de cada fatia, o que prolonga o tempo para o diagnóstico intraoperatório, sobretudo se houver mais de um LS. Se optar por cortes histológicos, é recomendável o uso de criostato. As fatias remanescentes devem ser examinadas em parafina, também com cortes em três níveis de cada uma.

X.1.3 Dissecção axilar

O *status* axilar (ausência ou presença de metástases e número de linfonodos envolvidos) é considerado o parâmetro de maior importância prognóstica. A linfadenectomia axilar tem como principal objetivo estadiar pacientes com carcinoma invasivo.

X.1.3.1 Macroscopia

X.1.3.1.1 Nível dos linfonodos

A identificação dos linfonodos por nível só poderá ser feita com segurança quando for previamente marcada pelo cirurgião. A exceção está nos casos de mastectomia a Halsted, em que os linfonodos podem ser localizados pelas suas relações com o músculo peitoral pequeno (nível I, inferior; nível II, posterior; nível III, apical).

-Manual de Laudos.indb 346 22/10/13 2:12 PM

Atualmente, as ressecções em tumores pequenos tendem a ser mais econômicas, não incluindo o nível III, por causa da alta morbidade resultante desse procedimento. Para fins de TNM, os linfonodos intramamários são enquadrados como axilares.

X.1.3.1.2 Número, tamanho e aspecto dos linfonodos

Em geral, dez linfonodos são considerados um número adequado para o estadiamento. Entretanto, esse número tem se reduzido em dissecções axilares relacionadas a tumores pequenos (T1). O TNM admite como adequado até seis linfonodos. O conteúdo axilar deve ser cortado em fatias finas, e a procura dos linfonodos, realizada por inspeção e palpação cuidadosas. As técnicas de dissolução da gordura, apesar de aumentarem o número de linfonodos identificados, não têm trazido informações prognósticas adicionais que justifiquem a sua utilização na rotina. Devem ser referidos no laudo o número de linfonodos encontrados, o tamanho do maior e do menor, a existência de área suspeita de metástase, as dimensões e a confluência de linfonodos (com número provável de linfonodos envolvidos).

X.1.3.2 Secções para microscopia

- Linfonodos positivos à macroscopia: uma secção para exame histológico.
- Linfonodos negativos à macroscopia: proceder como no LS, seccionando-o a cada 2 mm no sentido longitudinal e o incluindo *in totum.*

Os linfonodos com macrometástases – como são examinados através de única secção – podem ser encaminhados no mesmo cassete. Os macroscopicamente negativos devem ser processados separadamente (isolados ou ao lado do tecido mamário) ou juntos, quando forem discriminados com diferentes cores.

X.1.3.3 Informações para o relatório microscópico

- Número de linfonodos positivos/número total de linfonodos encontrados.
- Número de linfonodos com macrometástases (> 2 mm).
- Número de linfonodos com micrometástases (> 0,2 e ≥ 2 mm).

Referir extensão extracapsular, coalescência, permeação neoplásica de vasos linfáticos aferentes (linfáticos supracapsulares) e eferentes (linfáticos do hilo). Mesmo sem evidência de tecido linfático residual, nódulos carcinomatosos de configuração secundária, encontrados no tecido adiposo axilar, são classificados como metástases em linfonodos regionais.

A pesquisa de micrometástases ou de células tumorais isoladas (≥ 0,2 mm por imuno-histoquímica ou métodos moleculares) não é recomendável na rotina (ver item "X.1.2 Linfonodo-sentinela").

-Manual de Laudos.indb 347 22/10/13 2:12 PM

X.1.4 Biópsia excisional ou ressecções segmentares

X.1.4.1 Biópsia excisional e ressecção segmentar por lesão palpável

X.1.4.1.1 Macroscopia

- Pesar e medir, descrever a superfície externa, referir marcação topográfica feita pelo cirurgião.
- Pintar as margens. Diferentes cores de corantes podem ser usadas para marcar margens específicas. Estabelecer cores definidas para cada margem contribui para a melhor organização da rotina do laboratório. A troca de luvas também é recomendada antes de seccionar a peça.
- Seccionar a peça em cortes paralelos ao longo do maior eixo a intervalos de 0,4 cm.
- Inspecionar e palpar cuidadosamente cada secção.
- Lesão ou tumor visíveis à macroscopia: medir nos seus três eixos, descrever cor, consistência, padrão de crescimento (nodular/expansivo, irregular/infiltrativo) e necrose. Medir a menor distância do tumor às margens. Em caso de lesões ou tumores múltiplos, mensurar a distância entre eles.

X.1.4.1.2 Secções para microscopia

O número de secções encaminhadas para o exame histológico depende do grau de suspeita clinicorradiológica, bem como da avaliação macroscópica feita pelo patologista. É recomendável a inclusão completa dos espécimes menores de 3 cm. De modo geral, as secções devem ser submetidas de forma sequencial. Nos espécimes maiores de 3 cm, o remanescente deve ser guardado também em sequência, para que possa ser incluído, caso a lesão revele carcinoma. Sobretudo no carcinoma ductal *in situ*, esse procedimento facilita a estimativa do tamanho da lesão.

Em lesões de aparência benigna à macroscopia (p. ex., fibroadenoma), deve-se encaminhar duas secções do tumor e as secções das menores margens (se possível, incluindo o tumor). Retirar amostras do parênquima adjacente, preferencialmente nas áreas de aspecto fibroso. Em lesões suspeitas à macroscopia ou com diagnóstico prévio de carcinoma, recomenda-se obter quatro secções do tumor para exame e duas secções para cada uma das seis margens. Se factível, deve-se incluir parte do tumor junto com a margem. Incluir representação do parênquima fibroso macroscopicamente normal e do tecido intertumoral, na ocorrência de mais de um nódulo tumoral.

X.1.4.2 Biópsia excisional e ressecção segmentar por lesão detectada por imagem com marcação pré-operatória

As lesões mamárias detectadas por rastreamento mamográfico podem ser de difícil interpretação histológica e, por isso, exigem manuseio cuidadoso do espécime e fixação adequada. A remoção cirúrgica é precedida por marcação para permitir ao cirurgião retirar a área contendo a lesão. Os métodos de marcação incluem inserção de guia (fio) metálica, corante, ou mais recentemente de material radioativo

-Manual de Laudos.indb 348 22/10/13 2:12 PM

(ROLL™). No Brasil, o mais comum é o uso da alça ou fio metálico. A marcação pode ser feita por mamografia, US ou RM, sendo a última muito pouco usada e requisitando equipamento adaptado.

O espécime, previamente orientado pelo cirurgião, deve ser imediatamente radiografado após sua retirada com o guia metálico *in situ*, para confirmar se a lesão foi removida. A radiografia da peça deve ser acessível para o patologista. As peças que não foram marcadas devem ser radiografadas fixadas em dispositivo reticulado, ou entre duas placas acrílicas, para facilitar o posicionamento anatômico e a correlação mamográfica pelo patologista.

X.1.4.2.1 Macroscopia

O espécime deve ser examinado preferencialmente a fresco e a superfície externa pintada para avaliação das margens. Após a pintura, os espécimes são pesados e medidos.

Os espécimes pequenos (< 3 cm) podem ser fixados inteiros, em formol tamponado. Os espécimes maiores são fixados inicialmente por 2 a 3 horas e, depois de seccionados para permitir fixação apropriada, por pelo menos mais 12 a 24 horas. Documentar a presença do fio metálico marcador e seu deslocamento (transfixação do espécime). Referir e descrever pele, músculo e fios de sutura para orientação. As peças devem ser totalmente seccionadas e amostradas. Recomendam-se cortes paralelos e sequenciais com intervalos de 4 mm e cuidadoso exame das fatias.

X.1.4.2.2 Secções para microscopia

Os espécimes menores de 3 cm devem ser incluídos na totalidade; as peças maiores devem ser seccionadas com retirada das amostras guiadas pela mamografia do espécime. De preferência, tenta-se retirar fragmentos contendo a área lesada até a margem mais próxima. Se alguma lesão for identificada, relatar tamanho, cor e consistência. Se após o exame microscópico houver alguma discordância de medida, deve prevalecer a dimensão microscópica. A retirada das amostras é sempre guiada pela radiografia do espécime, e não há número ideal recomendado de áreas a serem amostradas. O patologista pode certificar-se de que os focos de alteração mamográfica estejam contidos na amostra por radiografia das fatias ou dos blocos de parafina. No entanto, esse método é trabalhoso, caro e pouco exequível na maioria dos laboratórios brasileiros. Por isso, é importante guiar a amostragem pela mamografia do espécime e não se restringir à área em torno da agulha, a qual pode se deslocar ou se retrair durante o manuseio e o transporte da peça. Os fragmentos devem ser submetidos sequencialmente e os cassetes devem receber o número do exame e a letra sequencial, não repetindo a mesma identificação – p. ex., 74/04-A, 74/04-B, 74/04-C, etc. Além das áreas com anormalidade mamográfica, áreas de parênquima adjacentes ou distantes devem ser incluídas para detecção de outras lesões in-

-Manual de Laudos.indb 349 22/10/13 2:12 PM

cidentais. Em casos de microcalcificações, deve-se proceder ao exame microscópico utilizando também luz polarizada para o diagnóstico das microcalcificações de oxalato de cálcio.

Todo material macroscópico residual deve ser reservado até a finalização do exame microscópico e a correlação com as alterações mamográficas. Quando lesões ou microcalcificações não forem identificadas, os fragmentos residuais devem ser radiografados e mais amostras processadas. Se ainda assim as lesões não forem identificadas, o patologista deve comunicar ao cirurgião e uma nova mamografia deve ser repetida para verificar se a lesão não foi removida.

X.1.5 Biópsia intracirúrgica para diagnóstico imediato (congelação)

É indicada quando, dentro do tempo cirúrgico, decisões terapêuticas serão tomadas baseadas no resultado da biópsia. A biópsia intraoperatória nunca deve ser usada apenas para obter rapidamente um diagnóstico que não influenciará condutas cirúrgicas imediatas.

X.1.5.1 Biópsia intracirúrgica em lesões mamárias palpáveis visíveis à macroscopia e maiores do que 1 cm

A biópsia intraoperatória é um método bem estabelecido em patologia cirúrgica, na avaliação de lesões palpáveis ou visíveis à macroscopia, com acurácia diagnóstica em torno de 96,8%. É solicitada por muitos cirurgiões para confirmação de um diagnóstico obtido por PAAF, ou para esclarecimento de lesões não definidas ou duvidosas na avaliação pré-operatória. A biópsia intraoperatória permite o estabelecimento do diagnóstico e a avaliação das margens de ressecção, reduzindo o número de procedimentos de reexcisão para ampliação de margens. Pode ser feita de forma segura com o micrótomo de CO_2, embora a qualidade dos cortes obtidos por criostato seja superior. Para a adequada avaliação topográfica das margens, é importante orientar o cirurgião a marcá-las previamente.

A peça, enviada a fresco, logo após a retirada, deve ser examinada de forma convencional, não esquecendo da pintura em diferentes cores para cada margem. Os *imprints* ou os raspados da superfície de corte dos tumores, corados por HE rápido (após fixação em álcool absoluto por 60 segundos), ou mesmo pelo azul de toluidina (após secagem ao ar quente), são úteis para uma avaliação inicial da lesão, enquanto se processam os cortes histológicos. As secções selecionadas para congelação não devem ser maiores do que 2 × 2 cm. Se estiverem úmidas, secá-las delicadamente para evitar formação de cristais de gelo.

Um relatório imediato deve ser emitido, ainda que resumido. Tão logo sejam obtidos os cortes, todo o material remanescente, inclusive as secções que foram congeladas, deve ser colocado no fixador e incluído em parafina.

-Manual de Laudos.indb 350 22/10/13 2:12 PM

X.1.5.2 Biópsia intracirúrgica de lesões mamárias impalpáveis, detectadas à mamografia e submetidas à localização pré-operatória

A indicação da biópsia intracirúrgica nesses casos é um tema polêmico. A maioria dos autores, incluindo a Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (Adasp), não a recomenda em lesões não detectáveis à macroscopia ou menores do que 1 cm. Haveria a possibilidade de não se obter um diagnóstico conclusivo e faltar material não congelado para o exame em parafina. O tecido remanescente do congelamento é de qualidade inferior, podendo levar a dificuldades, sobretudo no diagnóstico diferencial entre hiperplasia ductal atípica e carcinoma ductal *in situ* de baixo grau. É consensual a opinião de que se deve sempre tentar estabelecer um diagnóstico pré-operatório. A *core biopsy* veio em muito contribuir para um diagnóstico pré-operatório seguro, minimizando a necessidade do exame intraoperatório com o objetivo de diagnóstico.

Apesar das objeções, alguns centros com grande experiência relatam bons resultados na consulta intraoperatória de lesões impalpáveis com marcação pré-operatória. Nesse contexto, é fundamental que o patologista tenha acesso às informações clinicorradiológicas e à radiografia da peça retirada que confirma a inclusão da lesão na peça e orienta o patologista na seleção dos cortes. Em grandes centros, o uso de equipamentos para radiografia da peça, no laboratório de patologia, facilita a seleção rápida das secções mais representativas para o exame histopatológico, sobretudo na avaliação de microcalcificações. A biópsia intraoperatória é útil para a avaliação de margem e contribui para a obtenção de bons resultados com procedimento cirúrgico único; porém, essa avaliação é menos segura no carcinoma ductal *in situ*. É recomendável o uso de criostato de preferência ao micrótomo de CO_2.

X.1.5.3 Limitações do método

X.1.5.3.1 Requer patologistas experientes não apenas em anatomia patológica, mas especificamente no diagnóstico intraoperatório

A extrema responsabilidade profissional que requer o diagnóstico imediato torna fundamental o treinamento nessa modalidade de exame, pois não há tempo para consultas ou comparações, valendo-se o patologista exclusivamente dos seus conhecimentos e memória visual.

X.1.5.3.2 Tempo limitado

Este é o maior obstáculo para a biópsia intracirúrgica. Muitas vezes, o tempo é suficiente apenas para o diagnóstico do tamanho e do tipo histológico do tumor, a avaliação microscópica da menor margem e a verificação macroscópica das demais. Se as margens são amplas (> 1 cm), esta avaliação pode ser bastante segura. Contudo, as margens menores precisam ser avaliadas microscopicamente, sobretudo em carcinoma ductal *in situ* ou invasivo com componente *in situ* extenso. A margem direciona-

-Manual de Laudos.indb 351 22/10/13 2:12 PM

da à papila é muito importante nesse contexto. Nesse caso, tem-se um número mínimo de sete secções para o exame histológico: uma para avaliação da lesão e seis para as margens [anterior, posterior (base), lateral, medial, superior, inferior]. Alguns autores utilizam raspados da superfície externa da peça cirúrgica para avaliação de margens, mas a maioria se sente mais segura com a avaliação pelo corte histológico. Quando o tumor está próximo à margem, deve ser incluído junto a ela. Assim, reduz-se a necessidade de dois cortes: um para avaliação do tumor e outro para a menor margem.

X.1.5.4 Lesões que oferecem dificuldade de interpretação em congelação

- Carcinoma ductal *in situ* de baixo grau e hiperplasia ductal atípica.
- Papilomas intraductais ou intracísticos, sobretudo quando predomina o componente epitelial.
- Lesão esclerosante complexa e cicatriz radial.
- Carcinoma tubular e adenose esclerosante ou microglandular.

X.1.5.5 Importante

- Entrosamento da equipe multidisciplinar com troca de informações.
- Desenvolver experiência no método.
- Resistir às pressões por um diagnóstico conclusivo, sem bases morfológicas para fazê-lo.
- Na dúvida, deferir e só concluir o caso após o exame convencional em parafina.

X.1.6 Reexcisão

A reexcisão é geralmente realizada para ampliação de margens, quando a excisão inicial revelou carcinoma com margem comprometida ou exígua. É fundamental que o cirurgião faça a marcação topográfica da margem verdadeira – radial – ou da cavitária.

X.1.6.1 Macroscopia

Descrever: a elipse cutânea (cicatriz da cirurgia anterior, etc.); a cavidade da tumorectomia prévia (conteúdo, aspecto da parede cavitária, áreas suspeitas de neoplasia residual e espessura); menor distância da cavidade ou área suspeita às margens. Proceder como de rotina ao exame da dissecção axilar homolateral, caso acompanhe o espécime de reexcisão.

X.1.6.2 Secções para microscopia

Recomenda-se o mínimo de quatro secções perpendiculares à cavidade, incluindo as menores margens. Caso as margens estejam topograficamente demarcadas, deve-se encaminhar de 6 a 12 secções e incluir um corte da pele. Obter amostras mais abrangentes em casos de carcinoma ductal *in situ*, selecionando de preferência as áreas de aspecto fibroso, em vez das adiposas.

X.1.7 Mastectomia

X.1.7.1 Tipos

- Mastectomia poupadora de pele (*skin-sparing*): remove a mama e o complexo areolomamilar (CAM) com pequena extensão da pele circundante.

-Manual de Laudos.indb 352 22/10/13 2:12 PM

- Mastectomia subcutânea (não inclui pele ou CAM).
- Mastectomia simples (sem dissecção axilar).
- Mastectomia radical modificada a Patey (com dissecção axilar).
- Mastectomia radical a Halsted (incluindo os músculos peitorais maior e menor).

As orientações, a seguir, referem-se à mastectomia radical modificada de Patey, pois este é o mais comum entre os espécimes mencionados. É geralmente precedido por biópsia excisional, *core biopsy* ou PAAF. É importante a marcação pré-operatória da peça em lesões muito pequenas diagnosticadas por *core biopsy*.

X.1.7.2 Macroscopia

O exame inicial deve ser feito assim que o material chegar ao laboratório, já que é importante seccionar o espécime para garantir uma boa penetração do fixador.

X.1.7.3 Etapas

- Pesar e medir o espécime.
- Orientar a peça pela cauda axilar: é útil marcar o QSE com alfinete para que sempre se possa reorientar a peça, principalmente após a separação da cauda axilar.
- Elipse cutânea: medir nos seus dois eixos e descrever: cor; existência de retração, ulceração ou outras lesões; incisão ou cicatriz da biópsia prévia (local: quadrante e distância da papila, medida, formato; se cicatrizada, recente, suturada).
- Papila: medir e descrever (retração, inversão, lesões eritematocrostosas sugestivas de doença de Paget, etc.).
- Base e margens: a base correspondente à fascia, que pode incluir fragmentos de músculo, deve ser pintada com nanquim. As margens superior, inferior, lateral ou medial, correspondentes ao tecido adiposo, devem ser encaminhadas separadamente da fáscia, ou pintadas em diferentes cores.
- Cauda axilar: seccionar e examinar em separado conforme o item "X.1.3 Dissecção axilar".
- Cortes: proceder aos cortes, a partir da base, em secções paralelas a cada 0,5 a 1 cm, ao longo do menor eixo da peça. Não seccionar a pele para manter as secções interligadas.
- Tumor ou cavidade da tumorectomia prévia: medir o tumor ou a cavidade nos três eixos. Na existência de tumor, descrever os bordos (infiltrativo, maldefinido, bem delimitado) e consistência. Medir a menor distância do tumor ou da cavidade às margens, base, pele e papila. Em tumores múltiplos, informar ainda a distância entre os tumores.
- Descrever o aspecto do parênquima não tumoral. Fixar a peça entre 24 e 48 horas, antes de proceder à seleção dos cortes para exame histológico.

-Manual de Laudos.indb 353 22/10/13 2:12 PM

X.1.7.4 Secções para microscopia

- Da cavidade da biópsia: quatro secções ou mais, sobretudo na ocorrência de carcinoma ductal *in situ,* para excluir invasão. Incluir a base e a relação com a pele.
- Do tumor: pelo menos duas secções e ainda secções representativas da relação do tumor com a pele, base e demais margens. Em tumores múltiplos, incluir um corte do tecido entre eles.
- Da pele: uma secção ou mais, quando houver comprometimento cutâneo ou carcinoma inflamatório, para avaliação dos linfáticos dérmicos.
- Papila: uma ou mais secções perpendiculares, em caso de doença de Paget.
- Do parênquima não tumoral: uma secção de cada quadrante – quatro no total. Optar pelas áreas fibrosas em relação às adiposas.
- Dissecção axilar: proceder como relatado no item "X.1.3 Dissecção axilar".

Nota: Se o procedimento diagnóstico foi *core biopsy* ou PAAF por lesão impalpável, é importante obter a radiografia da peça antes do exame macroscópico, que deve ser encaminhada ao patologista junto com a peça.

X.1.8 Exame macroscópico de peça cirúrgica pós-QT-neoadjuvante

O ideal seria que o local do tumor fosse marcado por *clip* metálico antes do tratamento. Em resposta completa ou quase completa, o tumor pode não ser visualizável, notando-se apenas a área fibrosa maldefinida. Para avaliação cuidadosa, o patologista deve ter acesso à informação da localização e do diâmetro tumoral prévio ao tratamento para realizar amostra a cada 1 cm do leito tumoral, de acordo com o maior diâmetro do tumor determinado antes do tratamento. Quando o tumor, bem como as alterações típicas de leito tumoral, não é visto à microscopia, devem-se fazer novos cortes, pois é importante a documentação segura de resposta tumoral completa à histologia.

Bibliografia

Abreu-e-Lima MC, Gobbi H, Giannotti Filho, Alvarenga M. Lesões benignas não neoplásicas e neoplasias da mama. In: Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M, Neto RA (eds.). Manual de padronização de laudos histopatológicos/Sociedade Brasileira de Patologia. 3. ed. São Paulo: Reichmann & Autores, 2005.

Cote R, Giuliano AE, Hawes D et al. ACOSOG Z0010: a multicenter prospective study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28:18S.

Edge SB, Burd DR, Compton CC et al. AJCC cancer staging handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

-Manual de Laudos.indb 354 22/10/13 2:12 PM

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011; 305(6):569-75.

Hicks DG, Lester SC. Diagnostic pathology. Breast. Canada: Amirsys, 2012.

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO classification of tumours of the breast. 4. ed. Lyon: IARC, 2012.

Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL et al.; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 2009; 133:1515-38.

Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast. 2ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al.; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(7):48-72.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al.; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(1):18-43.

-Manual de Laudos.indb 355 22/10/13 2:12 PM

18

NEOPLASIAS ÓSSEAS

Eliane Maria Ingrid Amstalden
Maria Teresa de Seixas Alves
Ricardo Karam Kalil

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C40-41 Neoplasias malignas dos ossos e das cartilagens articulares
C41 Neoplasias malignas dos ossos e das cartilagens articulares de outras localizações e localizações não especificadas
C41.0 Neoplasias malignas dos ossos do crânio e da face

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

Idade _____ Sexo _____
Tumor: localização/tempo de evolução/progressão _____
_____
Sintomas associados: dor; febre; perda de peso/outros _____
_____
Doença pregressa: osteocondromatose/condromatose/displasia fibrosa/outras ____
_____
Exame físico: deformidades/tumoração/outros _____
_____
Exames laboratoriais: sangue/urina/outros _____
_____
Tratamentos prévios: radioterapia/quimioterapia/cirurgias/outros _____
_____

III. Achados radiológicos

Osso envolvido _____

-Manual de Laudos.indb 356 22/10/13 2:12 PM

Tamanho da lesão _____

Lesões ósseas associadas (especificar) _____

Localização da lesão

- ☐ Epífise
- ☐ Metáfise
- ☐ Diáfise
- ☐ Mista
- ☐ Central (medular)
- ☐ Cortical
- ☐ Superfície
- ☐ Parosteal
- ☐ Periosteal

Envolvimento da cartilagem de crescimento

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Contorno e margem da lesão

- ☐ Bem definida
  - ☐ Sem esclerose
  - ☐ Com esclerose
  - ☐ Com áreas de indefinição
- ☐ Maldefinida
  - ☐ Geográfica
  - ☐ Moteada/"roído de traça"
  - ☐ Permeativa

Mineralização da matriz

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Padrão ósseo
- ☐ Padrão cartilaginoso
- ☐ Outro (especificar) _____

Rotura de cortical

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Reação perióstica

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Contínua
- ☐ Interrompida

Padrão

- ☐ Insuflante
- ☐ Sólido
- ☐ Lamelar único
- ☐ Capas múltiplas ("casca de cebola")
- ☐ Espiculado ou "em raios de sol"
- ☐ Ângulo/triângulo de Codman
- ☐ Sólido
- ☐ Vazio

Comprometimento do espaço articular

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Comprometimento dos tecidos moles adjacentes

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Multifocalidade da lesão

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Nota: Recomenda-se que as imagens acompanhem o pedido anatomopatológico. Quando isso não for possível, sugere-se colocar um adendo no final do laudo sobre a necessidade de correlação dos achados morfológicos com os dados clínicos e de imagem.

-Manual de Laudos.indb 357 22/10/13 2:12 PM

IV. Procedimento cirúrgico – biópsia

- ☐ Por agulha
- ☐ A céu aberto
- ☐ Ressecção intralesional/curetagem
- ☐ Ressecção parcial/marginal
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Ressecção ampla
- ☐ Ressecção radical/amputação
- ☐ Desarticulação
- ☐ Hemipelvectomia

V. Exame macroscópico

É recomendável receber o material a fresco para a eventual obtenção de amostras para estudos especiais.

Não congelar a peça cirúrgica para evitar artefatos por formação de cristais.

V.1 Superfície externa

- Identificar e medir: osso, segmento ósseo ou fragmentos ósseos irregulares
- Descrever os tecidos que recobrem ou acompanham (músculo, tecido adiposo, pele)
- Descrever alterações superficiais (abaulamento, deformidades, fratura, etc.)

V.2 Superfície de corte

- Localização em planos longitudinal e transversal
- Extensão intraóssea e infiltração com ou sem rotura de cortical e invasão das partes moles, incluindo articulações
- Reações periósticas
- Medidas da lesão (incluindo, quando houver, a invasão das partes moles)
- Distância entre o tumor e a margem de ressecção mais próxima
- Aspecto da lesão (forma, consistência, coloração)

V.3 Secção

1. As radiografias pré-operatórias ou do espécime cirúrgico são extremamente úteis para planejar a dissecção, ajudam a localizar o tumor na peça e a identificar áreas de extensão da neoplasia para partes moles. Também colaboram na orientação do melhor plano de dissecção e na identificação de áreas de maior interesse, como lesão descontínua do tumor ósseo primário (skip metástase), no envolvimento de outras estruturas, como feixes vasculonervosos e menor margem de ressecção. A superfície externa deve ser cuidadosamente examinada antes da dissecção. A pele e os tecidos moles devem ser inspecionados quanto à enduração ou à presença de outras alterações. Áreas de incisões prévias e de biópsia devem ser identificadas e analisadas quanto ao implante tumoral no trajeto da agulha. As margens devem ser amostradas com base no exame macroscópico e

-Manual de Laudos.indb 358 22/10/13 2:12 PM

de imagem. Representar áreas correspondentes à menor margem livre de partes moles, à margem de ressecção óssea e à margem de ressecção articular sinovial.

2. Recomenda-se o uso de serra elétrica (de açougueiro) para a secção do osso comprometido, posicionando o corte no sentido do maior eixo da lesão. Também se deve atentar à maior extensão da invasão tumoral das partes moles.
3. Em se tratando de lesão suspeita de osteoma osteoide, o reconhecimento da presença do *nidus* é importante e pode ser observada por transiluminação, seguida da secção, a qual deve ser feita sempre no sentido da superfície da região cortical para a superfície endosteal.
4. As peças devem ser escovadas (escova de dentes) para a retirada do pó de osso que promove alterações artefatuais nos cortes histológicos.

Nota: Em caso de avaliação do efeito quimioterápico (índice de necrose de Huvos), a representação de toda a massa tumoral é impraticável, então, recomenda-se a fatia central que melhor represente o tumor. Esta deve ser mapeada, utilizando uma grade, para identificar cada porção do tumor, bem como as respectivas margens cirúrgicas: ósseas, articulares sinoviais e de partes moles. Cada divisória da grade não deve ultrapassar as dimensões de um cassete, e os fragmentos obtidos não devem ser muito espessos para boa fixação tecidual e adequado processamento técnico após a descalcificação do material. Como base para confeccionar a grade, pode-se utilizar a imagem fotográfica ou a digitalizada da peça, radiografia, fotocópia ou simplesmente desenhando a peça com o respectivo tumor. Observar a Figura 1. Um plano de mapeamento para estudo do efeito do tratamento quimioterápico em caso de osteossarcoma também pode ser usado para avaliação de outros sarcomas ósseos pós-quimioterapia (ver item a seguir).

V.4 Protocolo anatomopatológico para osteossarcoma pós-quimioterapia usado na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

V.4.1 Macroscopia

Osso comprometido _____

Ressecção do tipo _____

Medidas da peça _____ cm

Tumor _____ cm

Menor margem livre _____ cm

V.4.2 Localização, extensão e características do tumor

☐ Terço proximal	☐ Terço medial	☐ Terço distal
☐ Epífise	☐ Metáfise	☐ Diáfise
☐ Intramedular	☐ De superfície	☐ Lesões-satélite

-Manual de Laudos.indb 359 22/10/13 2:12 PM

☐ Invasão da cartilagem epifisária
☐ Comprometimento das partes moles
☐ Necrose
☐ Ossificação/ calcificação
☐ Invasão da cápsula articular
☐ Comprometimento da pele (pertuito de biópsia)
☐ Hemorragia
☐ Áreas condroides
☐ Rotura cortical
☐ Comprometimento linfonodo regional
☐ Degeneração cística
☐ Outros

V.4.3 Desenho da peça, mapeamento (grade) e representação (Figura 1 e Tabela 1)

Figura 1 Desenho da peça com o respectivo tumor, mapeamento e representação.

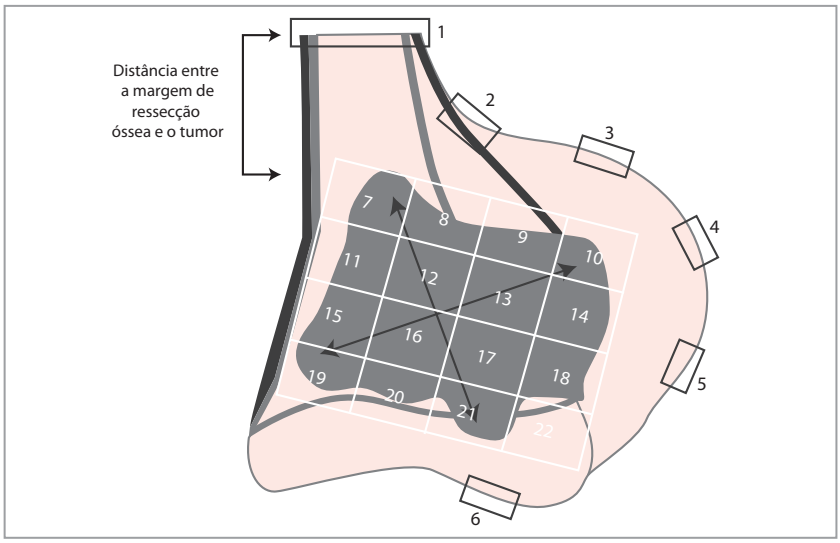


Tabela 1 Fragmentos retirados.

Lâmina/ sigla	Identificação	Nº de fragmentos	% do tumor viável
Total			

-Manual de Laudos.indb 360 22/10/13 2:12 PM

V.4.4 Microscopia

V.4.4.1 Biópsia anterior no _____

V.4.4.2 Padrão histológico predominante

☐ Osteoblástico ☐ Condroblástico ☐ Fibroblástico ☐ Pequenas células

☐ Rico em células gigantes ☐ Telangiectásico ☐ Anaplásico ☐ Misto

☐ Epitelioide ☐ Esclerosante ☐ Outros (especificar)_____

V.4.4.3 Anaplasia celular

☐ Focal ☐ Difusa

V.4.4.4 Índice mitótico _____/10 CMA

V.4.4.5 Alterações histopatológicas predominantes pós-QTX: Celularidade tumoral e estroma

☐ Núcleos bizarros ☐ Homogenização da cromatina ☐ Vacuolização citoplasmática

☐ Necrose focal ☐ Necrose extensa ☐ Desaparecimento de tecido neoplásico

☐ Macrófagos espumosos ☐ Células gigantes bizarras ☐ Fibroblastos aberrantes

☐ Fibrose estromal ☐ Degeneração mixoide ☐ Degeneração cística

☐ Osso residual ☐ Matriz óssea tumoral acelular ☐ Calcificação

☐ Espessamento da íntima – vasos ☐ Trombose ☐ Êmbolos neoplásicos

V.4.5 Margens

☐ Ósseas _____ mm

☐ Partes moles _____ mm

Menor margem livre _____ mm

V.4.6 Viabilidade de neoplasia pós-QTX (_____%) (modificado de Huvos, 1991)

☐ Grau 1 – Nenhuma ou mínima

☐ Grau 2 – Extensa necrose com mais de 10% de tumor viável

☐ Grau 3 – Extensa necrose com esparsos focos de tumor viável (< 10%)

☐ Grau 4 – Necrose completa

V.5 Avaliação de necrose pós-quimioterapia

A necrose tumoral é caracterizada pela morte da célula sarcomatosa, picnose e fragmentação nuclear ou completo desaparecimento do tecido tumoral. Alterações pré-

-Manual de Laudos.indb 361 22/10/13 2:12 PM

-necróticas atribuídas à quimioterapia consistem em desenvolvimento de núcleos bizarros, homogenização da cromatina e vacuolização citoplasmática. A eliminação do tecido neoplásico é substituída por estroma hialinizado e vascularizado. Cavidades císticas preenchidas por material mucoide, matriz óssea tumoral amorfa ou calcificada e osso residual acelular podem ser detectados. O índice de resposta à quimioterapia pode ser graduado. A graduação de Huvos (1991) é a mais utilizada.

Recomenda-se que a avaliação do grau de necrose seja feita analisando cada uma das lâminas, segundo o mapeamento da peça, detectando-se, em cada uma delas, a porcentagem da extensão da necrose. A porcentagem final é dada pela média aritmética da soma de todas as lâminas examinadas. É mais trabalhosa, porém mais acurada. Alguns serviços avaliam a necrose pela simples detecção de células viáveis (+) ou necróticas (-) na lâmina, independentemente da extensão. Assim, um pequeno agrupamento de células tumorais viáveis em uma lâmina corresponderá à positividade semelhante, se esta tiver extensas áreas de tumor viável, superestimando o grau de positividade, ou seja, a resistência à droga ou a má resposta à quimioterapia. Em termos da graduação de Huvos, em alguns casos, pode ser atribuído grau 2 ou 3, na dependência do método utilizado, o que implicará terapêutica e prognóstico distintos.
Nota: Fotografar a peça antes e depois de seccionada e tirar duas ou mais fatias de 3 a 5 mm para melhor fixação e descalcificação, quando a peça requerer índice de necrose, proceder da maneira descrita na Nota do item "V.3 secção".

V.6 Inclusão

- Incluir os tecidos moles antes do osso.
- Incluir o material na totalidade quando menor de 3 cm ou se for suspeito de tumor cartilaginoso clássico ou não houver vizualização da lesão.
- Incluir o material que, macroscopicamente, representar a lesão.

V.7 Fixação e descalcificação

É usada formalina a 10% ou formalina tamponada que preserva melhor o tecido (jamais proceder a descalcificação sem antes fixar o tecido por, pelo menos, 24 horas). A descalcificação é feita com ácido nítrico a 5 ou 7,5%, ou ácido fórmico a 8%, tomando-se o cuidado de deixar os fragmentos, imersos em ácido, suspensos por um fio de linha, de forma que não tenham contato com o fundo do recipiente. Deve-se trocar o ácido diariamente e verificar se os fragmentos estão descalcificados. Essa avaliação pode ser feita, primeiramente, espetando-se o fragmento com agulha fina, depois basta tentar afiná-los a uma espessura de 2 a 3 mm, cortando-os com uma navalha nova. Se o corte for suave, ou seja, sem evidência de calcificação tecidual, pode-se colocar os fragmentos em cassetes e deixá-los em água corrente por 20 minu-

-Manual de Laudos.indb 362 22/10/13 2:12 PM

tos, no mínimo. Retirar os cassetes, sacudi-los para tirar o excesso de água e colocá-los em formol para, então, seguir o processamento técnico histológico habitual. Pode-se usar o ácido de descalcificação rápida (RDO), mas com muito cuidado para não descalcificar em excesso. Se houver dificuldade em se conseguir ácido nítrico e pelo alto custo do RDO, pode-se usar o descalcificador utilizado no MGH-Boston-USA (Tabela 2). Nesse caso, deve-se submeter o tecido ao descalcificador no máximo por 8 horas. Repetir o processo, se necessário. Conforme o tamanho ou a concentração de cálcio no tecido, o tempo de exposição do fragmento ao descalcificador pode variar de 2 a 8 horas. De preferência, não deixar o material no descalcificador durante a noite; repetir a operação durante o dia.

Tabela 2 Descalcificador usado no MGH-Boston USA.

Descalcificados	Quantidade
EDTA tetrassódico	7 g
Tartarato de sódio e potássio	80 g
Ácido clorídrico	1.200 mL
Água destilada	9.000 mL

VI. Exame microscópico

☐ Tipo histológico (classificação da OMS [2013], modificada)

VI.1 Graduação histológica (neoplasias malignas)

☐ Grau I – Bem diferenciado (G1)
☐ Grau II – Moderadamente diferenciado (G2)
☐ Grau III – Pouco diferenciado (G3)

VI.2 Tumores formadores de osso

VI.2.1 Benignos

☐ Osteoma
☐ Osteoblastoma
☐ Osteoma osteoide

VI.2.2 Malignos

Osteossarcoma

☐ Central (medular)
☐ Clássico ou convencional (G3)
☐ Osteoblástico
☐ Fibroblástico
☐ Condroblástico
☐ Rico em células gigantes

-Manual de Laudos.indb 363 22/10/13 2:12 PM

- ☐ Epitelioide
- ☐ De células claras
- ☐ Telangiectásico (G3)
- ☐ Pequenas células (G3)
- ☐ Bem diferenciado central (G1)
- ☐ Secundário
  - ☐ À doença óssea de Paget (G3)
  - ☐ Pós-irradiação (G3)
- ☐ Osteoblastoma-*like* (G1)
- ☐ Condroblastoma-*like*
- ☐ Superfície (periférico)
  - ☐ Clássico (alto grau) (G3)
  - ☐ Parosteal (G1)
  - ☐ Periosteal (G2)

VI.3 Tumores formadores de cartilagem

VI.3.1 Benignos

- ☐ Osteocondroma
  - ☐ Solitário
  - ☐ Em osteocondromatose múltipla
- ☐ Condroma
  - ☐ Encondroma solitário
  - ☐ Em encondromatose múltipla
  - ☐ Periosteal
  - ☐ Condromatose sinovial
- ☐ Condroblastoma
- ☐ Condroma fibromixoide (fibroma condromixoide)

VI.3.2 Malignos

- ☐ Condrossarcoma
  - ☐ Clássico: central ou de superfície/periférico; primário ou secundário (G1-G3)
  - ☐ Desdiferenciado (G3)
  - ☐ De células claras (G1)
  - ☐ Mesenquimatoso (G3)

VI.4 Tumores fibrogênicos

- ☐ Fibroma desmoplásico*[1]
- ☐ Fibrossarcoma (G3)

VI.5 Tumores fibro-histiocíticos

- ☐ Fibro-histiocitoma benigno
- ☐ Fibro-histiocitoma maligno (G3)

-Manual de Laudos.indb 364 22/10/13 2:12 PM

VI.6 Tumores vasculares*[2]

- ☐ Hemangioma
- ☐ Hemangioma epitelioide
- ☐ Hemangioendotelioma epitelioide (G1-G2)
- ☐ Angiossarcoma (G3)

VI.7 Tumor de células gigantes (G1)*[3]

- ☐ Malignização em tumor de células gigantes (G3)

VI.8 Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) (G3)

VI.9 Tumores hematopoéticos

- ☐ Linfomas (primário e secundário)*[4]
- ☐ Mieloma

VI.10 Tumores lipogênicos

- ☐ Lipoma
- ☐ Lipossarcoma (G3)

VI.11 Tumores de músculo liso

- ☐ Leiomioma
- ☐ Leiomiossarcoma (G3)

VI.12 Cordoma

- ☐ Benigno
- ☐ Maligno (G2)

VI.13 Adamantinoma (G2)

VI.14 Metástases

VI.15 Miscelânea/lesões pseudoneoplásicas

- ☐ Cisto ósseo aneurismático*[1]
- ☐ Cisto ósseo juvenil (simples/unicameral)
- ☐ Displasia fibrosa
- ☐ Displasia osteofibrosa*[1]
- ☐ Histiocitose de células de Langerhans
- ☐ Doença de Erdheim-Chester
- ☐ Hamartoma da parede torácica
- ☐ Tumor marrom do hiperparatireoidismo

***Nota 1:** Fibroma desmoplásico; cisto ósseo aneurismático e displasia osteofibrosa são lesões benignas, mas com potencial de recorrência local.

-Manual de Laudos.indb 365 22/10/13 2:12 PM

***Nota 2:** Hemangioma epitelioide é considerado benigno, mas localmente agressivo; já o hemangiendotelioma epitelioide é considerado maligno (grau baixo a intermediário), e o envolvimento de dois ou mais ossos está associado com pior prognóstico.
***Nota 3:** Tumor de células gigantes é considerado uma neoplasia primária óssea benigna, potencialmente agressiva: local, extensão aos tecidos moles e recorrência (15 a 50%) e a distância, implante/metástase pulmonar (2%). Melhor referir como "implante pulmonar" por causa do curso lento de crescimento; no caso de lesão única, o comportamento é benigno e pode ser sofrer involução espontânea.
***Nota 4:** Os linfomas são classificados como os linfonodais. O primário do osso tem melhor prognóstico que os secundários a linfomas nodais.

VII. Extensão da lesão

☐ Cortical (intracompartimental)
☐ Além da cortical (extracompartimental)

VIII. Margens de ressecção

VIII.1 Características

1. Ressecção intralesional: ressecção com invasão do leito do tumor e realizada por curetagem ou enucleação.
2. Ressecção marginal: ressecção em bloco do tumor e o plano de dissecção segue a área reacional peritumoral ou pela pseudocápsula do tumor.
3. Ressecção ampla: ressecção em bloco, com margens amplas, ou seja, o plano de dissecção prossegue por tecido normal e por fora da área reativa peritumoral.
4. Ressecção radical: ressecção em bloco de todos os compartimentos envolvidos pela neoplasia.

VIII.2 Comprometimento da margem

☐ Ausente, menor margem livre (especificar) _____
☐ Presente (especificar) _____

IX. Linfonodos

☐ Presentes ☐ Ausentes
☐ Ausência de metástases
Metástases em _____ de _____ linfonodos coletados

X. Exame de congelação

☐ Não realizado ☐ Realizado

-Manual de Laudos.indb 366 22/10/13 2:12 PM

☐ Do tumor

☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo

☐ Da margem

☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo

XI. Estudos especiais (especificar)

☐ Imuno-histoquímica _____

☐ Citogenética _____

☐ Análise molecular _____

☐ Análise citométrica _____

XII. Diagnóstico final (exemplos)

1. Produto de biópsia de lesão epifisária de úmero proximal direito: condroblastoma.
2. Produto de biópsia a céu aberto de lesão epifisária de fêmur distal esquerdo: tumor de células gigantes.
3. Produto de biópsia por agulha de lesão metafisária de fêmur distal esquerdo: osteossarcoma parosteal (grau 1).
4. Produto de ressecção do segmento distal do fêmur direito após QT-neoadjuvante: osteossarcoma clássico central (grau 3), subtipo histológico predominante: osteoblástico, da metáfise distal do fêmur direito, extracompartimental. Feixes vasculonervosos e margens de ressecção cirúrgicas livres, sendo a menor margem livre óssea (proximal) de 4,4 cm e a de partes moles (medial) de 0,8 cm.
   Índice de necrose/resposta tumoral (Huvos) = grau 3.

XIII. Classificação TNM dos sarcomas ósseos (AJCC, 2010; UICC, 2010) (Tabelas 3 a 5)

T – Tumor primário

☐ TX – Não pode ser avaliado

☐ T0 – Não há evidência de tumor primário

☐ T1 – Tumor menor ou igual a 8 cm no maior diâmetro

☐ T2 – Tumor maior ou igual a 8 cm no maior diâmetro

☐ T3 – Tumor descontínuo do sítio ósseo primário

N – Linfonodos regionais

☐ NX – Não podem ser avaliados

☐ N0 – Ausência de metástase linfonodal

☐ N1 – Metástases em linfonodos regionais

-Manual de Laudos.indb 367 22/10/13 2:12 PM

Nota: Em razão da raridade de envolvimento linfonodal em sarcomas, a designação NX pode não ser apropriada e pode ser considerada N0 se nenhum envolvimento clínico for evidente.

M – Metástases a distância

- ☐ M0 – Ausência de metástase a distância
- ☐ M1 – Presença de metástase a distância
  - ☐ M1a – Pulmonar
  - ☐ M1b – Outros sítios distantes

G – Graduação histológica (Tabela 3 a 5)

Tabela 3 Histologia em 2, 3 ou 4 graus.

Sistema em 2 graus	Sistema em 3 graus	Sistema em 4 graus
Baixo grau	Grau I	Grau I
Alto grau	Grau II	Grau II
	Grau III	Grau III
		Grau IV

Tabela 4 Estadiamento TNM.

Estádio	T	N	M	Grau
IA	T1	N0	M0	Baixo grau
IB	T2	N0	M0	Baixo grau
IIA	T1	N0	M0	Alto grau
IIB	T2	N0	M0	Alto grau
III	T3	N0	M0	Alto grau
IVA	Qualquer T	N0	M1a	Qualquer grau
IVB	Qualquer T	N1	Qualquer M	Qualquer grau
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer grau

Qualquer dúvida sobre a classificação do TNM, consultar o *site*: http://www.uicc.org.

Tabela 5 Estadiamento de Enneking* simplificado.

Estádio	Grau	Localização
IA	Baixo grau	Intracompartimental

(continua)

-Manual de Laudos.indb 368 22/10/13 2:12 PM

Tabela 5 Estadiamento de Enneking* simplificado. (*continuação*)

Estádio	Grau	Localização
IB	Baixo grau	Extracompartimental
IIA	Alto grau	Intracompartimental
IIB	Alto grau	Extracompartimental
III	Qualquer grau	Metástase

*O estadiamento de Enneking é o mais usado em sarcomas ósseos.

Bibliografia

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III H (eds.). AJCC Cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Amstalden EMI. Protocolo de laudo anatomopatológico de osteossarcoma: manual de laudos do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas. Campinas: Unicamp, 1995.

Aymoré IL, Amstalden EMI. Neoplasias ósseas. In: Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M (eds.). Manual de padronização de laudos histopatológicos. SBP. 3. ed. São Paulo: Reichmann & Autores, 2005.

Dorfman HD, Czerniak B. Bone tumors. St. Louis: Mosby, 1998.

Enneking WF, Spanier S, Goodman M. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orth Rel Res 1980; 153:106-20.

Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds.). WHO Classification of tumors of soft tissue and bone. 4. ed. Lyon: IARC, 2013.

HCCP. Guidelines for histopathological specimen examination and diagnostic reporting of primary bone tumours. Disponível em: http://www.clinicalsarcomaresearch.com/content/1/1/6; acessado em: 13 de janeiro de 2013.

Mangham DC, Athanasou NA. Guidelines for histopathological specimen examination and diagnostic reporting of primary bone tumours. Clin Sarcoma Res 2011; 1:6.

Rubin BC, Antonescu CR, Gannon FH, Hunt JL, Inwards CY, Klein MJ et al.; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of bone. Arch Pathol Lab Me 2010; 134(4):e1-7.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.). International Union against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors. 7. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010.

Unni KK, Inwards CY, Bridge JA, Kindblom LG, Wold LE (eds). Tumors of the bones and joints. AFIP atlas of tumor pathology. 4. series, 2. fascicle. Washington: Am Reg Pathol, 2005.

-Manual de Laudos.indb 369 22/10/13 2:12 PM

19

NEOPLASIAS DA HIPÓFISE

Maria Beatriz Sampaio Lopes
Vânia Nosé

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C75.1 Glândula hipófise (pituitária)

I. Dados clínicos relevantes (Tabela 1)

- ☐ Síndrome hormonal
  - ☐ Ausente
  - ☐ Presente
    - ☐ Tipo _____

Nota especial: Associação a MEN1, complexo de Carney, síndrome de McCune-Albright ou síndrome de acromegalia familiar ou outras síndromes.

Tabela 1 Classificação funcional dos adenomas hipofisários.

Adenomas acompanhados de hiperfunção endócrina
Acromegalia/gigantismo – com níveis elevados de GH/IGF-1
Hiperprolactinemia
Doença de Cushing com níveis elevados de ACTH e de cortisol
Hipertireoidismo com secreção inadequada de TSH
Elevação significativa de FSH/LH e/ou de subunidade alfa
Superprodução de múltiplos hormônios secundária a adenomas pluri-hormonais ou adenomas duplos

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 370 22/10/13 2:12 PM

Tabela 1 Classificação funcional dos adenomas hipofisários. (*continuação*)

Adenomas clinicamente silenciosos ou sem síndrome endócrina
Produção hormonal sérica não detectada
Hormônios ou fragmentos hormonais que não produzem manifestação clínica – FSH, LH e/ou subunidade alfa
Produção hormonal que normalmente causaria hiperfunção endócrina, mas sem evidência bioquímica ou clínica de hiperfunção – adenomas silenciosos produtores de ACTH ou de GH
Hormônio ou fragmento hormonal biologicamente inativo
Adenomas cujo estado hormonal não pode ser determinado

Fonte: Lloyd et al. (OMS), 2004.

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Enucleação
- ☐ Biópsia
- ☐ Resecção transesfenoidal
- ☐ Resecção transcraniana

III. Exame macroscópico

Dimensões da peça _____ × _____ × _____ cm

Peso _____ g

IV. Tipo histopatológico (Tabela 2)

Tabela 2 Tumores e lesões expansivas da hipófise e região selar.

Tumores da adeno-hipófise
Adenoma
Adenoma atípico
Carcinoma
Oncocitoma de células fusiformes
Tumores da neuro-hipófise
Pituicitoma
Tumores de células granulares
Gangliocitoma

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 371 22/10/13 2:12 PM

Tabela 2 Tumores e lesões expansivas da hipófise e região selar. (*continuação*)

Tumores de outra origem
Craniofaringioma
Meningioma
Hemangiopericitoma
Hemangioblastoma
Cordoma
Tumores de células germinativas
Histiocitose de células de Langerhans
Paraganglioma
Schwannoma
Metástases
Lesões císticas
Cisto de Rathke
Cisto da aracnoide
Cisto epidermoide e dermoide
Lesões inflamatórias e infecciosas
Hipofisite linfocítica
Hipofisite granulomatosa
Hipofisite xantomatosa
Sarcoidose
Hemossiderose/hemocromatose
Abscesso bacteriano ou fúngico
Tuberculose
Lesões vasculares
Infarto hipofisário
Apoplexia
Aneurisma
Malformação vascular

IV.1 Classificação da OMS de neoplasias das células da adeno-hipófise

1. Adenoma
   a. Subtipo

-Manual de Laudos.indb 372 22/10/13 2:12 PM

i. Adenoma de células somatotróficas, densamente granulado
ii. Adenoma de células somatotróficas, pouco granulado
iii. Adenoma misto somatotrofo-lactotrofo
iv. Adenoma de células mamossomatotróficas
v. Adenoma de células corticotróficas
    1. Adenoma com células de Crooke
vi. Adenoma de células lactotróficas
vii. Adenoma acidofílico de células-tronco
viii. Adenoma de células tireotróficas
ix. Adenoma de células gonadotróficas
x. Adenoma de células indiferenciadas (células *null*)
xi. Adenoma com células oncocíticas
xii. Adenoma pluri-hormonal (especificar) _____
xiii. Adenoma silencioso
    1. Adenoma silencioso corticotrófico subtipo 1 ou 2
    2. Adenoma silencioso subtipo 3

2. Adenoma atípico
3. Carcinoma
    a. Tipo cellular
    b. Localização das metástases

IV.2 Outros tumores além dos neuroendócrinos

☐ Pituicitoma
☐ Tumores de células granulares
☐ Oncocitoma de células fusiformes
☐ Craniofaringioma
    ☐ Papilar/escamoso ☐ Adamantinomatoso
☐ Gangliocitoma
☐ Meningioma
☐ Cordoma
☐ Paraganglioma
☐ Histiocitose de células de Langerhans
☐ Tumores de células germinativas (subtipo) _____
☐ Metástase

IV.3 Lesões não neoplásticas da hipófise

☐ Hipofisite linfocítica
☐ Hipofisite xantomatosa

-Manual de Laudos.indb 373 22/10/13 2:12 PM

☐ Hipofisite granulomatosa
☐ Hipofisite associada à síndrome esclerosante do IgG4
☐ Cisto de Rathke
☐ Cisto aracnoide
☐ Cisto epidermoide/dermoide

V. Margens cirúrgicas

☐ Livres
☐ Comprometidas pela neoplasia
Especificar (dura, seio cavernoso, seio esfenoidal) _____
☐ Indeterminada

VI. Classificação imuno-histoquímica dos adenomas hipofisários (Tabela 3)

Tabela 3 Classificação imuno-histoquímica dos adenomas hipofisários.

Adenoma	Imunorreatividade principal	Imunorreatividade secundária
Somatotrofinoma	GH	PRL, SU-alfa, TSH, FSH, LH
Lactotrofinoma	PRL	SU-alfa
Adenomas mistos (GH e PRL)	GH e PRL	SU-alfa, TSH
Corticotrofinoma	ACTH	LH, SU-alfa
Tireotrofinoma	TSH	SU-alfa, GH, PRL
Gonadotrofinoma	FSH/LH/SU-alfa	PRL, GH, ACTH
Pluri-hormonal	Pluri-hormonal	
Indiferenciado (células *null*) e oncocitoma	Negativo ou reatividade mínima para FSH/LH/SU-alfa	

Fonte: Lloyd et al. (OMS), 2004.

Positividade para hormônios (selecionar todos os positivos)

☐ GH
☐ PRL
☐ ACTH
☐ LH
☐ FSH
☐ TSH
☐ SU-alfa

-Manual de Laudos.indb 374 22/10/13 2:12 PM

Dados adicionais*:

- ☐ Citoqueratina
  - ☐ Difuso
  - ☐ Perinuclear (Crooke)
  - ☐ Corpo fibroso
- ☐ % MIB-1
- ☐ p53

* **Nota:** Dados necessários para a subclassificação de alguns adenomas, adenomas atípicos e carcinomas.

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Adenoma hipofisário com as seguintes características:

- Medida = 4 cm no maior diâmetro.
- Peso = 5 g.
- Padrão histológico: somatotrófico, densamente granulado, com imunorreatividade principal para GH.
- Dura-máter negativa para infiltração tumoral.

Patologista responsável _____

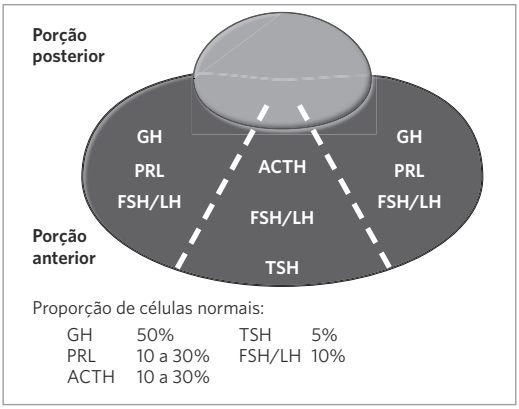
Assinatura _____

CRM _____ Data _____/_____/_____

VIII. Comentários

VIII.1 Proporção de células na hipófise normal

Figura 1 Porcentagem de células na hipófise normal.

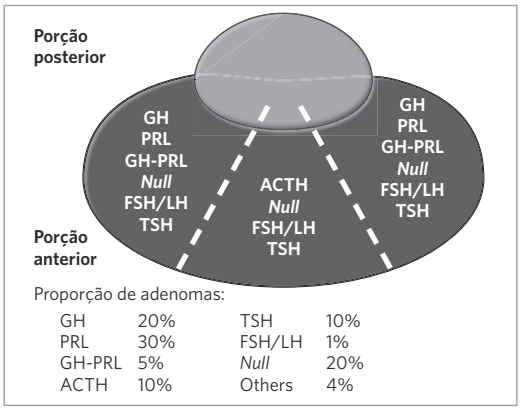


Fonte: adaptada de Nosé e Hedley-Whyte, 2004.

-Manual de Laudos.indb 375 22/10/13 2:12 PM

VIII.2 Distribuição dos adenomas em relação às porções anteriores e posteriores da hipófise

Figura 2 Porcentagem de adenomas na hipófise.



Fonte: adaptada de Nosé e Hedley-Whyte, 2004.

VIII.3 Diagnóstico diferencial entre adenoma e hiperplasia hipofisária

Tabela 4 Diagnóstico diferencial entre adenoma e hiperplasia.

	Adenoma	Hiperplasia
Padrão de crescimento	Difuso	Nodular e difuso
Adeno-hipófise normal	Comprimida	Sem distinção
HE	Perda do padrão acinar; população celular homogênea	Padrão acinar mantido; população celular heterogênea
Reticulina	Perda do padrão acinar; hipófise normal com padrão de "pseudo-cápsula"	Padrão acinar preservado, mas com expansão dos acinos
Imuno-histoquímica	Intensa reatividade para hormônio específico	Fraca reatividade para hormônio específico

-Manual de Laudos.indb 376 22/10/13 2:12 PM

VIII.4 Diagnóstico diferencial entre adenoma, adenoma atípico e carcinoma

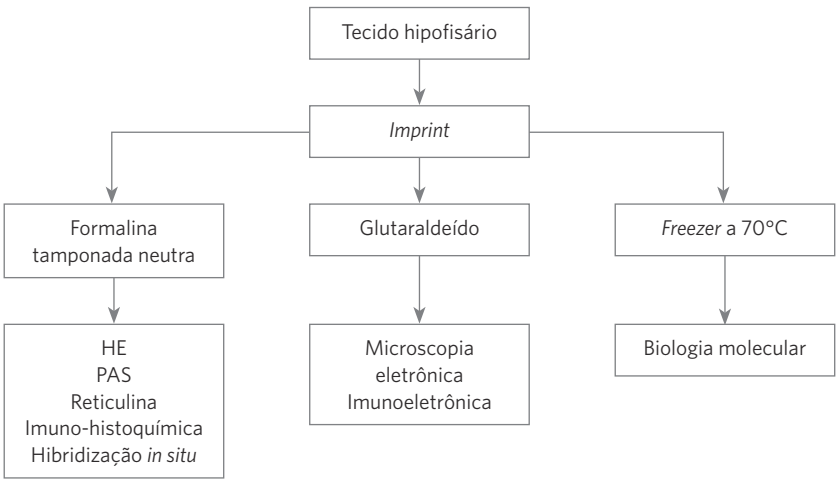
Tabela 5 Diagnóstico diferencial entre adenoma, adenoma típico e carcinoma.

Característica tumoral	Adenoma	Adenoma atípico	Carcinoma
Mitoses	Raras	Poucas	Presente
MIB-1 (índice)	0 a 3%	> 3%	Elevado
p53	Negativo	0 a 15%	100%
Tamanho	Micro/macro	Macro	Macro
Invasão	Possível	Provável	Provável
Metástase	Ausente	Ausente	Necessária

VIII.5 Não há razões para a realização de exames de congelação durante o ato cirúrgico. É recomendável realizar *imprint* citológico do material, se necessário, para se certificar do diagnóstico de adenoma. Além do mais, o exame citológico permite detalhes celulares fundamentais no estudo da neoplasia.

VIII.6 O material deve ser fixado imediatamente em formalina neutra tamponada para as colorações de rotina e para a imuno-histoquímica. Apesar de raramente ser necessário para o diagnóstico, parte do material deve ser fixado em glutaraldeído para possível análise por microscopia eletrônica. Finalmente, uma parte deve ser congelada para estudos de biologia molecular, quando relevantes. A Figura 3 apresenta o esquema de utilização do material cirúrgico recomendado.

Figura 3 Material utilizado na cirurgia de hipófise.



-Manual de Laudos.indb 377 22/10/13 2:12 PM

Bibliografia

Lloyd RV, Kovacs K, Young Jr WF, Farrel WE, Asa SL, Truillas J et al. Pituitary tumors: introduction. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC, 2004.

Nosé V, Hedley-Whyte ET. Diseases of the pituitary gland. In: Gray F, DeGirolami U, Poirier J (eds.). Escourolle and Poirier Manual of Basic Neuropathology. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2004.

Nose V, Ezzat S, Horvath E, Kovacs K, Laws ER, Lloyd R et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary pituitary tumors. Arch Pathol Lab Med 2011; 135:640-6.

-Manual de Laudos.indb 378 22/10/13 2:12 PM

20

NEOPLASIA DA TIREOIDE

Sheila Cristina Lordelo Wludarski
Patrícia Sabino de Matos
Carlos Eduardo Bacchi

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C54 Neoplasia benigna da glândula tireoide
C73 Neoplasia maligna da glândula tireoide

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

Eutireoidismo, hipotireoidismo, hipertireoidismo, eutireoidismo compensado

Tratamento prévio

☐ Não
☐ Sim (especificar) _____

Radiação prévia de cabeça e pescoço

☐ Não
☐ Sim (especificar) _____

História familiar de doença da tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM)

Estudo ultrassonográfico

☐ Não realizado
☐ Realizado. Diagnóstico _____

Tipo e localização da lesão

☐ Única
☐ Múltipla
☐ Sólida
☐ Cística
☐ Sólido-cística
☐ Lobo direito
☐ Lobo esquerdo
☐ Istmo

-Manual de Laudos.indb 379 22/10/13 2:12 PM

Estudo cintilográfico

☐ Não realizado

☐ Realizado

☐ Nódulo quente ☐ Nódulo frio

Estudo citológico

☐ Não realizado

☐ Realizado. Diagnóstico _____

Data _____/_____/_____

Exames laboratoriais

☐ Não realizado

☐ Realizado

☐ Níveis séricos dos hormônios tireoidianos

☐ Anticorpos

III. Procedimento cirúrgico

☐ Lobectomia total

☐ Direita ☐ Esquerda

☐ Tireoidectomia parcial (qualquer procedimento menor do que lobectomia)

☐ Direita ☐ Esquerda

☐ Tireoidectomia total (lobos com retirada parcial ou total do istmo)

☐ Direita ☐ Esquerda

☐ Tireoidectomia total com dissecção seletiva central

☐ Tireoidectomia total com linfadenectomia cervical à direita

☐ Tireoidectomia total com linfadenectomia cervical à esquerda

☐ Tireoidectomia total com linfadenectomia cervical bilateral

☐ Outro procedimento (especificar) _____

☐ Não especificado

IV. Exame macroscópico

Exame de congelação

☐ Não realizado

☐ Do tumor

☐ Negativo ☐ Positivo

☐ Aguardar parafina

☐ Do linfonodo

☐ Negativo ☐ Positivo

☐ Aguardar parafina

-Manual de Laudos.indb 380 22/10/13 2:12 PM

Fixação do espécime

☐ A fresco ☐ Formalina

☐ Outro fixador (especificar) _____

Órgão(s) e/ou tecido(s) recebido(s) _____

Dimensões do espécime

Medidas _____ × _____ × _____ cm

Peso _____ g

Características da superfície externa do espécime_____

Paratireoide

☐ Não

☐ Sim

☐ Localização

☐ Número _____

☐ Dimensões _____ × _____ × _____ cm

Presença de tecido não tireoidiano

☐ Não

☐ Sim (especificar) _____

Quantidade de nódulos _____

Localização do(s) nódulo(s)

☐ Lobo direito ☐ Lobo esquerdo

☐ Istmo

Dimensões do(s) nódulo(s) _____ × _____ × _____ cm

Características do(s) nódulo(s)

☐ Encapsulado(s) ☐ Necrose

☐ Não encapsulado(s) ☐ Calcificações

☐ Invasão capsular ☐ Hemorragia

☐ Alterações císticas ☐ Aspecto papilífero

☐ Distância das margens de ressecção

Linfadenectomia

☐ Não

☐ Sim

☐ A fresco

☐ Fixado (especificar) _____

☐ Localização de cada grupo de linfonodos _____

☐ Número de linfonodos _____

☐ Dimensões de linfonodo(s) _____

Nota: Caso haja mais de um tumor, é necessário realizar descrição macroscópica também para os demais tumores.

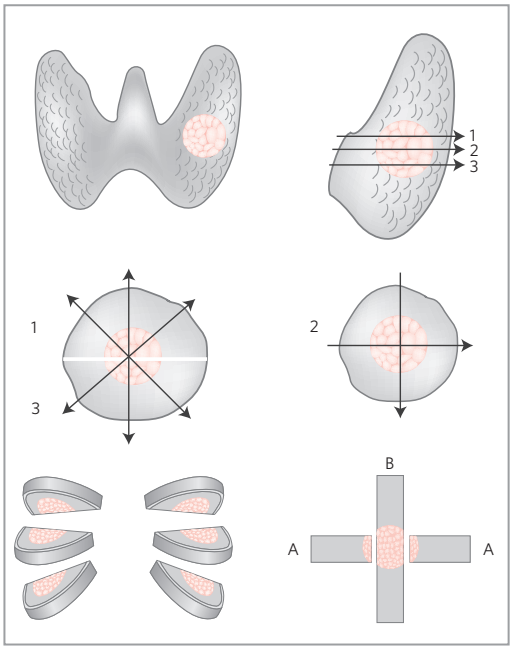
-Manual de Laudos.indb 381 22/10/13 2:12 PM

IV.1 Processamento macroscópico (Figura 1)

Além dos procedimentos de rotina, é preciso:

- Orientar a peça cirúrgica: determinar o que é anterior/posterior, superior/inferior e direito/esquerdo. Por vezes, a orientação do espécime pode ser difícil; nesses casos, o istmo pode ser usado com identificação da porção inferior da glândula, dos lobos como superior e da superfície côncava como posterior.
- Analisar a superfície externa da glândula cuidadosamente, verificando a presença de tecido ou estruturas extratireoidianas, como linfonodos e paratireoide.
- Pintar a superfície externa.
- Em caso de tireoidectomia parcial, incluir a margem ístmica.
- Procurar sempre lesões adicionais ao nódulo principal, seccionando transversal e amplamente o espécime e palpando os fragmentos.
- Se for realizado exame de congelação, lembrar de fazer preparados citológicos.

Figura 1 Processamento macroscópico da neoplasia da tireoide.



IV.2 Tecidos submetidos a exame microscópico

- Tumor: incluir os componentes sólidos e císticos da lesão (incluindo todo o tumor ou pelo menos um fragmento para cada centímetro de tumores grandes); incluir

-Manual de Laudos.indb 382 22/10/13 2:12 PM

sempre um fragmento da transição do tumor com a porção não tumoral da tireoide (em que a invasão for mais bem observada).

- Cápsula:
  - Estruturas extraglandulares e o parênquima tireoidiano normal circunvizinho (1 a 2 fragmentos de cada lobo).
  - Quanto maior a amostragem da cápsula do tumor, maior a chance de detectar invasão capsular e vascular. Se possível, incluir toda a cápsula, quando a lesão for encapsulada.
- Em casos de lesões multinodulares, incluir 1 a 2 fragmentos de cada nódulo.
- Em casos de linfadenectomia, incluir todos os linfonodos, separando-os de acordo com a localização de cada grupo identificado.

IV.3 Laudo macroscópico (exemplo)

Produto de loboistmectomia à direita. Recebido, a fresco, para exame de congelação, medindo 5,5 × 4,5 × 4 cm e pesando 15 g, de superfície lobulada de coloração pardo-vinhosa. Aos cortes, observa-se lesão nodular não encapsulada em lobo direito, de consistência aumentada e coloração branca, medindo 3 cm de diâmetro. O parênquima adjacente apresenta-se pardo-vinhoso, sem outras alterações macroscópicas. O istmo mede 2 × 2 × 1,5 cm, revelando superfície pardo-vinhosa e lobulada. Aos cortes, não se observam alterações macroscópicas. Fragmentos representativos são submetidos a exame microscópico. Material submetido a exame macroscópico: (1) lesão nodular em lobo direito 7F/4C; (2) parênquima tireoidiano adjacente 2F/1C; (3) istmo 2F/1C; controle de congelação 1F/1C.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

V.1.1 Carcinomas de tireoide

V.1.1.1 Carcinoma papilífero

Variantes

- ☐ Clássica (usual)
- ☐ Variante folicular
- ☐ Variante de células altas
  - ☐ Variante de células colunares
- ☐ Variante esclerosante difusa
- ☐ Variante sólida
- ☐ Variante encapsulada
- ☐ Variante de células claras

-Manual de Laudos.indb 383 22/10/13 2:12 PM

- ☐ Variante macrofolicular
- ☐ Variante oncocítica ou oxifílica
- ☐ Variante Warthin-símile
  - ☐ Variante de cribriforme/morular
  - ☐ Variante com estroma lipomatoso
  - ☐ Variante com estroma fasciíte nodular-símile
  - ☐ Variante desdiferenciada
  - ☐ Microcarcinoma (oculto, latente, incidental ou microtumor papilífero): variante agressiva (especificar) _____
- ☐ Outras (especificar) _____

V.1.1.2 Carcinoma folicular

Tipos

☐ Minimamente invasivo ☐ Francamente invasivo

Variantes

☐ Células de Hürthle ou oncocítica ☐ Células claras

☐ Outras (especificar) _____

V.1.1.3 Carcinoma pouco diferenciado, incluso o carcinoma insular

V.1.1.4 Carcinoma medular

V.1.1.5 Carcinoma indiferenciado anaplásico

V.1.1.6 Outros (especificar, p. ex., microcarcinoma papilífero em adenoma, carcinoma misto folicular/medular, carcinoma misto papilífero/medular) _____

V.1.1.7 Carcinoma do tipo que não pode ser determinado (p. ex., carcinoma indiferenciado da tireoide)

V.1.2 Adenomas de tireoide e tumores relacionados

- ☐ Adenoma folicular
- ☐ Tumor trabecular hialinizante

V.1.3 Outros tumores da tireoide

- ☐ Teratoma
- ☐ Linfoma ou plasmocitoma primário
- ☐ Timoma
- ☐ Settle (tumor epitelial fusocelular com diferenciação tímica-símile)
- ☐ Castle (carcinoma mostrando elemento tímico-símile)
- ☐ Angiossarcoma
- ☐ Tumores de músculo liso
- ☐ Tumores da bainha nervosa periférica
- ☐ Paraganglioma
- ☐ Tumor fibroso solitário
- ☐ Tumores de células dendríticas foliculares

-Manual de Laudos.indb 384 22/10/13 2:12 PM

☐ Histiocitose de células de Langerhans
☐ Tumores secundários

V.2 Grau histológico (carcinomas de tireoide): dispensável segundo alguns autores

☐ Não aplicável
☐ GX – Não pode ser determinado
☐ G1 – Bem diferenciado
☐ G2 – Moderadamente diferenciado
☐ G3 – Pouco diferenciado
☐ G4 – Indiferenciado

V.3 Margens (carcinomas da tireoide)

☐ Não aplicável
☐ Margens não envolvidas pelo tumor
☐ Distância entre o carcinoma invasivo e a margem mais próxima (em mm)
☐ Margens envolvidas pelo tumor.
Distância entre o carcinoma invasivo e a margem mais próxima _____ mm

V.4 Cápsula (carcinomas da tireoide)

☐ Não pode ser determinada
☐ Totalmente encapsulado
☐ Parcialmente encapsulado
☐ Não encapsulado

V.5 Invasão tumoral da cápsula (carcinomas da tireoide)

☐ Não pode ser determinada
☐ Não identificada
☐ Presente
  ☐ Extensão
    ☐ Mínima
    ☐ Invasão extensa
☐ Indeterminada

V.6 Invasão angiolinfática (carcinomas da tireoide)

☐ Não pode ser determinada
☐ Não identificada
☐ Presente
  ☐ Extensão
    ☐ Focal (menos de 4 vasos)
    ☐ Invasão extensa (4 ou mais vasos)
☐ Indeterminada

-Manual de Laudos.indb 385 22/10/13 2:12 PM

V.7 Invasão perineural (carcinomas da tireoide)

☐ Não identificada ☐ Presente

☐ Indeterminada

V.8 Extensão extratireoidiana (carcinomas da tireoide)

☐ Não pode ser determinada

☐ Não identificada

☐ Presente

☐ Extensão

☐ Mínima ☐ Extensa

☐ Indeterminada

V.9 Achados patológicos adicionais

☐ Adenoma

☐ Nódulo adenomatoide ou doença folicular nodular

☐ Hiperplasia difusa (doença de Graves)

☐ Tireoidite

☐ Hiperplasia de células C

☐ Paratireoide

☐ Não

☐ Sim (número) _____

☐ Outros (especificar) _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de loboistmectomia à direita. Carcinoma papilífero, medindo 3 cm de diâmetro, não encapsulado, localizado em lobo direito. Ausência de invasão linfática, vascular e de extensão extratireoidiana. Margens cirúrgicas livres. Tireoide adjacente com tireoidite de Hashimoto. Ausência de paratireoide. Estadiamento patológico pTNM: pT2, pNX, pMX.

VII. Comentários

Estadiamento patológico – pTNM

pT – Tumor primário

☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado

☐ pT0 – Sem evidências de tumor primário

-Manual de Laudos.indb 386 22/10/13 2:12 PM

- ☐ pT1 – Tumor medindo 2 cm ou menos, limitado à tireoide
  - ☐ pT1a – Tumor com 1 cm ou menos na maior dimensão, limitado à tireoide
  - ☐ pT1b – Tumor com mais de 1 cm, mas não maior do que 2 cm na maior dimensão, limitado à tireoide
- ☐ pT2 – Tumor com mais de 2 cm, mas não maior do que 4 cm, limitado à tireoide
- ☐ pT3 – Tumor com mais de 4 cm, limitado à tireoide ou qualquer tumor com mínima extensão extratireoidiana (p. ex., extensão para o músculo esternotireóideo ou partes moles peritireoidianas)
- ☐ pT4a – Doença avançada moderadamente. Tumor com qualquer medida, estendendo-se além dos limites da glândula tireoide, invadindo tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente
- ☐ pT4b – Doença muito avançada. Tumor invade a fáscia pré-vertebral ou engloba a artéria carótida ou vasos mediastinais

Nota 1: Todo carcinoma anaplásico é considerado pT4.

- pT4a – Carcinoma anaplásico intratireoidiano.
- pT4b – Carcinoma anaplásico com extensão macroscópica extratireoidiana.

Nota 2: Não existe categoria de carcinoma *in situ* nos carcinomas da tireoide. Nos casos de tumores múltiplos, designa-se "m", devendo-se utilizar o diâmetro do maior para estadiamento e referir os demais diâmetros tumorais.

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases para linfonodos regionais (linfonodos do compartimento central, cervicais laterais e mediastinais superiores)
  - ☐ pN1a – Metástases para nível VI (linfonodos pré-traqueais, paratraqueais e pré-laríngeos/Delphian)
  - ☐ pN1b – Metástases unilateral, bilateral ou contralateral cervical (níveis I, II, III, IV e V) ou retrofaríngea ou linfonodo mediastinal superior (nível VII)

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástases a distância

-Manual de Laudos.indb 387 22/10/13 2:12 PM

VII.1 Grupos prognósticos

O estadiamento dos tumores da tireoide depende primariamente do tipo histológico. Existe estadiamento específico do TNM para os carcinomas papilíferos e foliculares, em que a idade é fundamental, e estadiamentos específicos para os carcinomas medulares e indiferenciados, que não levam em conta a idade (Edge et al., 2009).

VII.1.1 Carcinomas papilífero e folicular

Tabela 1 Estadiamento clínico dos carcinomas papilífero e folicular.

	Abaixo de 45 anos			45 anos ou mais		
Grupo	T	N	M	T	N	M
IA	Qualquer T	Qualquer N	M0	T1	N0	M0
IA1	Qualquer T	Qualquer N	M1	T2	N0	M0
IA2	–	–		T3	N0	M0
				T1	N1a	M0
				T2	N1a	M0
				T3	N1a	M0
IB				Qualquer T	Qualquer N	M0
IB1				T4b	Qualquer N	M0
IB2				Qualquer T	Qualquer N	M1

VII.1.2 Carcinoma medular

Tabela 2 Estadiamento clínico do carcinoma medular.

Grupo	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 388 22/10/13 2:12 PM

Tabela 2 Estadiamento clínico do carcinoma medular. (*continuação*)

Grupo	T	N	M
IVA	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

VII.1.3 Carcinoma (anaplásico) indiferenciado (todos os casos são estádio IV)

Tabela 3 Estadiamento clínico do carcinoma indiferenciado.

Grupo	T	N	M
IVA	T4a	Qualquer N	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Exame macroscópico

- Exame de congelação intraoperatório. Deve ser indicado para confirmar o diagnóstico de carcinoma papilífero, medular, anaplásico ou para identificar metástase linfonodal. Não deve ser indicado para diagnóstico diferencial entre carcinoma folicular e adenoma folicular. É imprescindível a realização de *imprint* para auxiliar no diagnóstico final, pois muitos detalhes nucleares são perdidos ou não identificáveis no tecido congelado (McNichol e Johnson, 2012).
- Processamento macroscópico. O número de blocos pode variar de acordo com o tipo de tumor. Em casos de carcinoma papilífero, há poucas publicações quanto à amostragem, mas alguns autores recomendam inclusão total da glândula, principalmente levando-se em consideração o caráter multifocal da doença e o pior prognóstico das lesões multifocais, muitas vezes não identificadas a olho nu (Rosai et al., 1992). Já as lesões foliculares, não francamente invasoras, ou encapsuladas, devem ser amplamente amostradas, principalmente a interface entre o tumor, a cápsula e a glândula normal, para detectar invasão capsular ou vascular. Em termos práticos, devem-se incluir as lesões pequenas (me-

-Manual de Laudos.indb 389 22/10/13 2:12 PM

nores ou iguais a 3 cm de diâmetro) na íntegra e amostrar no mínimo 10 blocos da cápsula em lesões maiores (Franssila et al., 1985; Lang et al., 1986; McNichol e Johnson, 2006).

VIII.2 Exame microscópico

Em carcinomas papilíferos clássicos ou usuais, o achado de áreas com células altas deve ser relatado e inclusive estimado em porcentagem, pois, em metástases linfonodais, a histologia de células altas pode predominar. Alguns estudos, inclusive, têm indicado que tumores com 10% ou mais de áreas morfologicamente agressivas (componente de células altas) deveriam ser categorizados como carcinomas pouco diferenciados (Dettmer et al., 2011; Livolsi e Baloch, 2012).

Em tumores bem diferenciados da tireoide, a presença de focos de padrão sólido ou trabecular e de inúmeras figuras de mitose e/ou necrose confluente deve ser mencionada no laudo, pois indica maior potencial de comportamento biológico agressivo (Livolsi e Baloch, 2012).

Na presença de componente indiferenciado ou anaplásico mínimo, em meio a um carcinoma bem diferenciado folicular ou papilífero, o carcinoma deve ser classificado como indiferenciado/anaplásico (Mc Nicol e Johnson, 2006).

Embora usualmente indolentes, microcarcinomas papilíferos podem, de modo excepcional, se comportar agressivamente com metástases linfonodais e a distância. A presença de multifocalidade, invasão linfovascular, extensão extratireoidiana e morfologia agressiva (p. ex., presença de células altas) pode justificar condutas como tireoidectomia total e radioiodoterapia (Ghossein, 2009; Lo et al., 2006).

A presença de invasão linfática em carcinomas papilíferos da tireoide, manifestada pela verificação de corpos psamomatosos, através da glândula, em espaços linfáticos, parece estar associada com metástases linfonodais mais frequentes em comparação a carcinomas que não demonstram tal achado (Livolsi e Baloch, 2012).

Excluindo-se o carcinoma papilífero, há consenso de que o diagnóstico de carcinoma folicular requer a presença de invasão capsular ou vascular da cápsula tumoral ou além desta. De acordo com Chan (2007), uma neoplasia não pode ser diagnosticada como carcinoma se a penetração completa da cápsula não pode ser demonstrada, mesmo nos cortes aprofundados. A única exceção é o aparecimento de nódulo tumoral satélite, morfologicamente similar ao tecido no interior do nódulo, mas localizado do lado de fora da cápsula tumoral. A presença de quatro ou mais focos de invasão venosa deve ser mencionada e indica maior risco de doença metastática, principalmente via disseminação hematogênica (Chan, 2007; Ghossein, 2009; Livolsi e Baloch, 2012; Mete et al., 2010).

-Manual de Laudos.indb 390 22/10/13 2:12 PM

Embora faça parte da lista das informações a serem incluídas no relatório anatomopatológico, a invasão perineural é um evento raro nos carcinomas da tireoide (Livolsi e Baloch, 2012).

O conceito de extensão extratireoidiana tem sido motivo de controvérsias; entretanto, em termos práticos, considera-se extensão extratireoidiana mínima o achado de neoplasia em meio ao tecido adiposo peritireoidiano e/ou ao limite tumoral além dos últimos folículos tireoidianos normais. Embora esse achado caracterize o carcinoma como estádio III, esses casos não são necessariamente associados com comportamento agressivo. Por outro lado, a extensão à musculatura esquelética e aos órgãos vizinhos já é considerada extensão extratireoidiana inequívoca (Livolsi e Baloch, 2012).

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

A tireoglobulina é um marcador muito específico de lesões tireoidianas, sendo expressa em mais de 95% dos carcinomas foliculares e papilíferos da tireoide; entretanto, os carcinomas anaplásicos em geral são negativos. O marcador TTF-1, apesar de não ser específico de tireoide, apresenta positividade em 96% dos carcinomas papilíferos, 100% dos carcinomas foliculares, 20% dos de células de Hürthle, 90% dos medulares, sendo a maioria das vezes negativo no carcinoma anaplásico. O PAX8 é um fator de transcrição expresso pelo epitélio folicular e pela neoplasia de tireoide, sendo de especial utilidade no diagnóstico dos carcinomas anaplásicos da tireoide (Bishop et al., 2011; DeLellis et al., 2004; Hunt, 2009).

O estudo imuno-histoquímico é útil no diagnóstico de carcinoma medular da tireoide, que apresenta expressão imuno-histoquímica de calcitonina (em cerca de 90% dos casos) e de marcadores neuroendócrinos (cromogranina A e sinaptofisina). Apesar de a literatura apresentar resultados controversos, os marcadores citoceratina 19, galectina-3 e HBME-1 podem ser utilizados na tentativa de discriminar lesões foliculares benignas de malignas: esses marcadores tendem a ser positivos nas lesões malignas (carcinomas papilífero e folicular), embora resultados discrepantes não sejam incomuns (Paunovic et al., 2012). Entre as neoplasias benignas da tireoide, o tumor trabecular hialinizante destaca-se pela necessidade de exame imuno-histoquímico, demonstrando expressão característica de MIB1 (Ki-67) em padrão de membrana (Hirokawa e Carney, 2000).

VIII.4 Patologia molecular

Os carcinomas papilíferos da tireoide frequentemente apresentam alterações genéticas que levam à ativação da via de sinalização MAPK. Mutações pontuais dos genes *BRAF* (V600E) e *RAS* e rearranjo *RET/PTC* podem ser detectadas por métodos

-Manual de Laudos.indb 391 22/10/13 2:12 PM

moleculares em mais de 70% dos casos de carcinoma papilífero. Mutações do *BRAF* ocorrem em cerca de 50% dos casos e estão associadas a um curso clínico mais agressivo (Xing et al., 2005).

Os carcinomas foliculares podem exibir mutações do gene *RAS* e rearranjos do PAX8-PPARγ (também detectadas em adenomas foliculares e variantes foliculares do carcinoma papilífero). As mutações pontuais do *RET* são cruciais no desenvolvimento dos carcinomas medulares. Muitas dessas mutações, especialmente as que levam à ativação da via MAPK, estão sendo exploradas como potenciais alvos terapêuticos.

Bibliografia

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer staging manual. In: Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA (eds.). 7. ed. New York: Springer, 2009.

Bishop JA, Sharma R, Westra WH. PAX8 immunostaining of anaplastic thyroid carcinoma: a reliable means of discerning thyroid origin for undifferentiated tumors of the head and neck. Hum Pathol 2011; 42(12):1873-7.

Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In: Fletcher CDM (ed.). Diagnostic histopathology of tumors. 3. ed. London: Churchill Livingstone, 2007.

DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds.). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC, 2004.

Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Haldemann A, Meili A, Moch H et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? Am J Surg Pathol 2011; 35:1866-72.

Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. Sem Diagn Pathol 1985; 2:101-22.

Ghossein R. Update to the College of American Pathologists Reporting on Thyroid Carcinomas. Head Neck Pathol 2009; 3:86-93.

Hirokawa M, Carney JA. Cell membrane and citoplasmic staining for MIB-1 in hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 2000; 24:575-8.

Hunt JL. Molecular alterations in hereditary and sporadic thyroid and parathyroid diseases. Adv Anat Pathol 2009; 16(1):23-32.

Lang W, Choritz H, Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. Am J Surg Pathol 1986; 10:246-55.

Livolsi VA, Baloch ZW. On pathology reports of thyroid cancer specimens: what should the clinician expect? Thyroid 2012; 22(6):563-5.

Lo CY, Chan WF, Lang BH, Lam KY, Wan KY. Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? Worl J Surg 2006; 30:759-66.

-Manual de Laudos.indb 392 22/10/13 2:12 PM

McNichol AM, Johnson S. Dataset for thyroid cancer histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists, 2006.
Mete O, Rotstein L, Asa SL. Controversies in thyroid pathology; thyroid capsule invasion and extra-thyroidal extension. Ann Surg Oncol 2010; 17:386-91.
Paunovic I, Isic T, Havelka M, Tatic S, Cvejic D, Savin S. Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, CK19 and HBME-1 in differential diagnosis of thyroid tumors. APMIS 2012; 120(5):368-79.
Rosai J. Appendix D. Standardized surgical pathology reporting for major tumor types. In: Rosai J (ed.). Ackerman's Surgical Pathology. Mosby, 2011.
Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. 3. series. Washington: Armed Forces, 1992.
Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6373-9.

-Manual de Laudos.indb 393 22/10/13 2:12 PM

21

NEOPLASIAS EPITELIAIS DA SUPRARRENAL

Maria Teresa de Seixas Alves
Ricardo Artigiani Neto
Vânia Nosé

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C74 Neoplasia maligna da glândula suprarrenal
C74.0 O córtex da suprarrenal
C74.1 Medula da suprarrenal

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Suprarrenalectomia unilateral
- ☐ Suprarrenalectomia bilateral
- ☐ Suprarrenalectomia e nefrectomia
- ☐ Outro (especificar) _____

III. Macroscopia

Dimensões _____ × _____ × _____ cm
Peso _____ g
Nódulo(s)
☐ Único ☐ Múltiplo
Dimensões _____ × _____ × _____ cm
Cor
☐ Amarelo ☐ Castanho ☐ Preto
Cápsula
☐ Presente ☐ Ausente

-Manual de Laudos.indb 394 22/10/13 2:12 PM

Calcificação

☐ Presente ☐ Ausente

Necrose

☐ Presente ☐ Ausente

Alterações císticas

☐ Presentes ☐ Ausentes

Invasão capsular

☐ Presente ☐ Ausente

Invasão vascular

☐ Presente ☐ Ausente

IV. Microscopia

Padrão

☐ Sólido/difuso ☐ Alveolar ☐ Trabecular

Coloração

☐ Células claras ☐ Células eosinófilas

Núcleo

☐ Pleomorfismo ☐ Hipercromasia

Mitoses

☐ Presentes ____/10 CGA ☐ Atípicas

Necrose

☐ Presente ☐ Ausente

Alterações mielipomatosas

☐ Presentes ☐ Ausentes

Fibrose extensa

☐ Presente ☐ Ausente

Atrofia da suprarrenal adjacente

☐ Invasão vascular

☐ Presente ☐ Ausente

☐ Invasão capsular

☐ Presente ☐ Ausente

☐ Invasão sinusoidal

☐ Presente ☐ Ausente

V. Linfonodos

☐ Presentes ☐ Ausentes

☐ Ausentes em metástases

Metástases em _____ de _____ linfonodos coletados

-Manual de Laudos.indb 395 22/10/13 2:12 PM

Local

☐ Direito ☐ Esquerdo

Linfonodos peritumorais

☐ Ausência _____ /_____ Sem met. _____ / _____ Com met.

Outros

☐ Ausência _____ / _____ Sem met. _____ / _____ Com met.

VI. Exame de congelação

☐ Não realizado

☐ Realizado

☐ Do tumor

☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo

☐ Da margem

☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo

☐ De outro tecido (especificar) _____

☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo

VII. Estudos especiais

Imuno-histoquímico

☐ Citoceratinas

☐ Positivo ☐ Negativo

☐ Vimentina

☐ Positivo ☐ Negativo

☐ Receptores de fator de crescimento epidérmico (EFG-R)

☐ Positivo ☐ Negativo

☐ Ki-67 (MIB-1) – índice _____

☐ Outros (especificar) _____

Tecido congelado para estudo

☐ Sim ☐ Não

Estudos genéticos

☐ Sim ☐ Não

Resultados _____

Microscopia eletrônica

☐ Sim ☐ Não

Resultados _____

-Manual de Laudos.indb 396 22/10/13 2:12 PM

VIII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de suprarrenalectomia esquerda: carcinoma de suprarrenal, padrão sólido, pesando 540 g e medindo 12 × 10 × 8 cm. Invasão vascular e capsular focal. Extensas áreas de necrose. Ausências de metástase em 3 de 3 linfonodos encontrados junto ao tumor. Estadiamento patológico: pT3 pN0.

Patologista responsável _____

Assinatura _____

CRM _____Data _____/_____/____

IX. Estadiamento

pT – Tumor primário

- ☐ pT1 – Tumor menor ou igual a 5 cm, sem invasão
- ☐ pT2 – Tumor maior do que 5 cm, sem invasão
- ☐ pT3 – Tumor de qualquer tamanho, invadindo localmente, sem envolver órgão adjacente
- ☐ pT4 – Tumor de qualquer tamanho, invadindo localmente, até órgãos adjacentes

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pN0 – Linfonodos regionais negativos
- ☐ pN1 – Linfonodos regionais positivos

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástases a distância

X. Estadiamento clínico

Tabela 1 Estadiamento clínico da neoplasia da suprarrenal.

Estádio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 ou T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IV	Qualquer T	N com M1	
	T3	N1	
	T4		

-Manual de Laudos.indb 397 22/10/13 2:12 PM

XI. Estadiamento utilizado nos casos pediátricos

- ☐ Estádio I – Tumor completamente ressecado, com margens negativas, com peso menor ou igual a 200 g, sem metástases
- ☐ Estádio II – Tumor completamente ressecado, com margens negativas, com peso maior do que 200 g, sem metástases
- ☐ Estádio III – Tumor inoperável ou residual
- ☐ Estádio IV – Metástases hematogênicas

Nota: O tumor residual é definido pela presença de restos macroscópicos ou microscópicos nas margens de ressecção.

XII. Comentários

Em tumores do córtex suprarrenal, ainda permanece como principal critério para malignidade a presença de metástases; entretanto, os tumores podem ser anatomopatologicamente classificados em benignos (adenomas) ou malignos (carcinomas), de acordo com a análise criteriosa de parâmetros macroscópicos e microscópicos, havendo correlação desses achados com o comportamento biológico.

Os achados laboratoriais (produção hormonal) e os seguintes dados clínicos em neoplasias do córtex suprarrenal são manifestações endócrinas relevantes: hipertensão arterial, alterações no peso corporal, feminilização ou virilismo. Também são importantes a história familiar, se houve cirurgia prévia para tumores adrenais (benignos ou malignos) ou em outros órgãos endócrinos, a existência de outras neoplasias que possam metastatizar para a suprarrenal e as terapias prévias (endócrinas ou não).

No diagnóstico diferencial entre tumores do córtex suprarrenal com tumores metastáticos e paragangliomas pouco diferenciados, a imunoexpressão de calretinina, inibina e melan-A pode ser de grande auxílio, favorecendo a origem em córtex suprarrenal.

Não está totalmente claro se estudos laboratoriais, como citometria de fluxo e/ou análise de imagem para determinação de DNA ploidia, têm valor preditivo prognóstico (resultados conflitantes, problemas de casuística, etc.). Parece que casos com maiores índices de proliferação celular medidos pela expressão de Ki-67, bem como IH de p53, apresentam maior tendência de comportamento maligno.

Nos tumores do córtex suprarrenal, a superexpressão de Ki-67 é significativamente maior nos carcinomas que nos adenomas e correlaciona-se a índices mitótico e morfológico desfavoráveis. Entretanto, os aspectos morfológicos constituem ainda o melhor parâmetro em predizer o risco de metástases.

Quando presentes, os septos fibrosos são significativos e compreendem pelo menos um campo microscópico de grande aumento em espessura.

Seria interessante que os cortes histológicos fossem orientados por fotografias impressas do espécime, fotocópias da peça ou desenho. A amostragem deve ser

-Manual de Laudos.indb 398 22/10/13 2:12 PM

ampla (pelo menos um corte por centímetro do tumor ou uma fatia inteira, preferencialmente), dando-se preferência às porções periféricas e a todas as áreas suspeitas de invasão capsular ou as áreas adjacentes à neoplasia. Após a secção inicial, o espécime deve ser fatiado à procura de áreas suspeitas.

Apesar de o peso ser importante, ele não pode ser usado como único critério para malignidade. De maneira geral, os tumores pesando menos de 50 g são mais comumente benignos e os de 100 g ou mais são provavelmente malignos.

XII.1 Critérios de malignidade dos tumores adrenocorticais – sistemas de escore (Hough et al., 1979)

XII.1.1 Critérios histológicos

1. Padrão de crescimento difuso (0,92).
2. Invasão vascular (0,92).
3. Necrose (0,69).
4. Traves fibrosas (1,0).
5. Invasão capsular (0,37).
6. Índice mitótico (> 1/10 HPF) (0,60).
7. Pleomorfismo moderado a intenso (0,39).

XII.1.2 Critérios não histológicos

1. Peso ≥ 100 g (0,60).
2. 17 cetosteroides urinários > 10 mg/g creatinina/24 horas (0,30).
3. Ausência de respostas ao ACTH (0,42).
4. Virilização ou ausência de função tumoral (0,42).
5. Perda de peso superior a 4.560 g em período de 3 meses (2,0).

Tumores malignos (escores 2,9 ± 0,9).

XII.1.3 Sistemas de Weiss (1984)

1. Grau nuclear III ou IV (nas áreas de maior grau, segundo critérios de Fuhrman).
2. Índice mitótico superior a 5 mitoses/50 HPF (em 10 HPF de 5 lâminas diferentes nas áreas de maior número).
3. Mitoses atípicas.
4. Porcentagem de células claras (similares às da zona fasciculada) inferior a 25%.
5. Arquitetura difusa em mais de um terço da neoplasia.
6. Presença de necrose.
7. Invasão venosa inquestionável.

-Manual de Laudos.indb 399 22/10/13 2:12 PM

8. Invasão sinusoidal inquestionável.
9. Invasão capsular inquestionável.

Nota: Tumores metastatizantes ou recorrentes iguais a 4 ou mais dos 9 critérios.

XII.1.4 Critérios de van Slooten de índices histológicos (IH) (van Slooten et al., 1985)

1. Presença de alterações degenerativas (necrose, hemorragia, fibrose e calcificações) (valor numérico: 5,7).
2. Perda da arquitetura normal (valor numérico 1,6).
3. Atipia nuclear moderada a intensa (valor numérico 2,1).
4. Hipercromasia nuclear moderada a intensa (valor numérico 2,6).
5. Nucléolos anormais (valor numérico 4,1).
6. Contagem mitótica superior a 02/10 HPF (valor numérico 9,0).
7. Invasão de cápsulas ou de vasos (valor numérico 3,3).

IH inferiores a 8,0 estão associados a tumores pequenos e ausência de metástases por período de 10 anos.

XII.2 Processamento macroscópico

a. Examinar os contornos da glândula.
b. Cortar a veia suprarrenal e representar.
c. Pesar e medir a glândula.
d. Se a glândula estiver aumentada, determinar se é em decorrência de massa única, nódulos múltiplos ou hiperplasia difusa e seccionar a glândula com intervalos de 3 mm, perpendicularmente ao eixo maior.
e. Medir o córtex e a medula na cabeça, no corpo e na cauda.
f. Medir e relatar o aspecto do tumor ou dos nódulos na superfície de corte.
g. Descrever o tumor quanto a cor, alterações císticas, presença de necrose, hemorragia, cápsula ou não, extensão do tumor e relação com o restante da glândula.
h. Separar fragmentos do tumor fresco e guardar em temperatura -70°C, para exames bioquímicos futuros.
i. Amostragem:
   I. Tumor até 2 cm no maior eixo: incluir toda a neoplasia com tecido adjacente, incluindo cápsula, margens e gordura peri-suprarrenal sobre o tumor.
   II. Tumores acima de 2 cm: representar pelo menos um fragmento por centímetro do tumor, incluindo todas as áreas de aspecto macroscópico diverso, inclusive margens e gordura peri-suprarrenal.
   III. Nódulos múltiplos: representar todos os nódulos e numerar de acordo com o diagrama.

-Manual de Laudos.indb 400 22/10/13 2:12 PM

IV. Representar a glândula suprarrenal sem acometimento pelo tumor, cabeça, corpo e cauda.

Bibliografia

Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS, Carney JA, Carpenter PC. Adrenal cortical carcinoma – a continuing challenge. Surgery 1983; 94:926-31.

Hough AJ, Hollifield HW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. Am J Clin Pathol 1979;72:390-399.

Lack EE (ed.). Pathology of the adrenal glands. New York: Churchill Livingstone, 1990.

Lack EE (ed.). Atlas of tumor pathology: tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia, fascicle 19, Series 3. Washington: Armed Forces Institute of Pathology (U.S.), Universities Associated for Research and Education in Pathology, 1997.

Macfarlane DA. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. Ann R Coll Surg Engl. 1958;23(3):155-86.

Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol 2004; 22(5):838-45.

National Institutes of Health, Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA et al. Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma). State-of-the-Science Conference Statement. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements, 2002.

Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. J Urol 1978; 120(6):660-5.

Tucci S Jr, Martins AC, Suaid HJ, Cologna AJ, Reis RB. The impact of tumor stage on prognosis in children with adrenocortical carcinoma. J Urol 2005; 174(6):2338-42, discussion 2342.

van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characterists of benign and malignant adrenocortical tumor. Cancer 1985; 55:766-73.

Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. Am J Surg Pathol 2003; 27(7):867-81.

-Manual de Laudos.indb 401 22/10/13 2:12 PM

22

NEOPLASIAS DA PARATIREOIDE

Marcello Fabiano de Franco
Marcelo do Rego Maciel Souto Maior

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C75.0 Glândula paratireoide

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Paratireoidectomia superior direita
- ☐ Paratireoidectomia superior esquerda
- ☐ Paratireoidectomia inferior direita
- ☐ Paratireoidectomia inferior esquerda
- ☐ Paratireoidectomia subtotal
- ☐ Outro (especificar) _____

III. Exame macroscópico

Deve-se pintar o espécime com tinta-da-china.
A representação da cápsula é fundamental.
Os espécimes pequenos devem ser totalmente incluídos.
Dimensões da peça _____ × _____ × _____ cm
Peso _____ g
Cápsula

- ☐ Presente ☐ Ausente

Nódulos

- ☐ Presentes ☐ Ausentes

Alterações císticas

- ☐ Presentes ☐ Ausentes

-Manual de Laudos.indb 402 22/10/13 2:12 PM

Hemorragia

☐ Presente ☐ Ausente

Necrose

☐ Presente ☐ Ausente

Aderências

☐ Presentes ☐ Ausentes

IV. Exame microscópico

Hiperplasia da paratireoide

☐ De células principais

☐ De células claras

☐ De células oxifílicas

☐ Outra (especificar) _____

Adenoma da paratireoide (variantes)

☐ Lipoadenoma

☐ Variante folicular

☐ Adenoma oxifílico (oncocítico)

☐ Variante papilífera

☐ Variante de células claras

☐ Outro (especificar)_____

Adenoma atípico

Carcinoma da paratireoide

IV.1 Critérios absolutos de malignidade

☐ Invasão de tecidos adjacentes ☐ Metástases

IV.2 Achados sugestivos de malignidade

☐ Invasão capsular

☐ Invasão vascular

☐ Necrose tumoral

☐ Atividade mitótica elevada (_____/10 CGA)

☐ Septos fibrosos espessos intratumorais

☐ Necrose coagulativa

☐ Atipia celular difusa

☐ Macronucléolos em numerosas células

☐ Padrão de crescimento difuso com alta relação núcleo/citoplasma

-Manual de Laudos.indb 403 22/10/13 2:12 PM

V. Margens cirúrgicas

- ☐ Livres
- ☐ Exíguas
- ☐ Comprometidas

VI. Linfonodos

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes
  - ☐ Ausência de metástases
  - ☐ Metástase em _____ dos _____ linfonodos coletados

VII. Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado (especificar)_____

VIII. Métodos diagnósticos complementares

VIII.1 Imuno-histoquímica

PTH

☐ Positivo ☐ Negativo

CK14

☐ Positivo ☐ Negativo

Ki-67

☐ Positivo ☐ Negativo

p27

☐ Positivo ☐ Negativo

bcl-2

☐ Positivo ☐ Negativo

mdm 2

☐ Positivo ☐ Negativo

p53

☐ Positivo ☐ Negativo

Rb

☐ Positivo ☐ Negativo

Galectina-3

☐ Positivo ☐ Negativo

-Manual de Laudos.indb 404 22/10/13 2:12 PM

Parafibromina

☐ Positivo ☐ Negativo

Cromogranina

☐ Positivo ☐ Negativo

Sinaptofisina

☐ Positivo ☐ Negativo

Outro (especificar) _____

☐ Positivo ☐ Negativo

VIII.2 Estudos citogenéticos e de biologia molecular

☐ Não realizados ☐ Realizados

Resultados _____

IX. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de paratireoidectomia superior direita. Carcinoma da paratireoide, com as seguintes características:

- Tamanho: 4 cm (maior diâmetro).
- Peso: 60 g; presença de invasão capsular.
- Presença de invasão vascular.
- Presença de atipia celular difusa.
- Presença de necrose coagulativa tumoral.
- Índice mitótico: 10/10 CGA.
- Ausência de invasão a tecidos adjacentes.
- Ausência de metástases nos 5 linfonodos coletados (00/05).

Patologista responsável _____

Assinatura _____

CRM _____ Data _____/_____/_____

X. Propostas de estadiamento para o carcinoma da paratireoide

Ainda não há um sistema de estadiamento universalmente aceito. O esquema proposto por Shaha e Shah (1999) é o mais utilizado. Dois novos sistemas, criados em 2010 por Schulte et al., também são representados na Tabela 1.

-Manual de Laudos.indb 405 22/10/13 2:12 PM

Tabela 1 Esquemas de estadiamento para o carcinoma da paratireoide.

	Shaha		Schulte a		Schulte b	
T	(Tx)	Não definido pelo autor	Tx	Sem informações disponíveis		
	T1	Tumor primário ≤ 3 cm	T1	Presença de invasão capsular		
	T2	Tumor primário > 3 cm	T2	Invasão de tecidos circunjacentes, exceto órgãos vitais (traqueia, laringe e esôfago)		
	T3	Tumor primário de qualquer tamanho, com invasão de tecidos adjacentes, como tireoide, músculos, etc.	T3	Presença de invasão vascular	Baixo risco	Invasão capsular Invasão de tecidos adjacentes
	T4	Doença com envolvimento extenso do compartimento central, invadindo traqueia e esôfago ou carcinoma da paratireoide recorrente	T4	Invasão de órgãos vitais (hipofaringe, traqueia, esôfago, laringe, nervo laríngeo recorrente, artéria carótida)		

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 406 22/10/13 2:12 PM

-Manual de Laudos.indb 407

Tabela 1 Esquemas de estadiamento para o carcinoma da paratireoide. (*continuação*)

	Shaha		Schulte a		Schulte b	
N	(Nx)	Não definido pelo autor	Nx	Linfonodos não avaliados	Alto risco	Invasão vascular e/ou metástases linfonodais e/ou invasão de órgãos vitais e/ou metástases a distância
	N0	Ausência de metástases para linfonodos regionais	N0	Ausência de metástases para linfonodos regionais		
	N1	Metástase para linfonodos regionais	N1	Metástase para linfonodos regionais		
	(Mx)	Não definido pelo autor	Mx	Metástases a distância não avaliadas		
M	M0	Sem evidências de metástases a distância	M0	Sem evidências de metástases a distância		
	M1	Evidências de metástases a distância	M1	Evidências de metástases a distância		
Estádio	I	T1N0M0	I	T1 ou T2 N0 M0		
	II	T2N0M0	II	T3 N0 M0		
	IIIa	T3N0M0	III	Qualquer T, N1 M0, ou T4		
	IIIb	T4N0M0				
	IIIc	Qualquer T, N1M0				
	IV	Qualquer T, qualquer N, M1	IV	Qualquer N, M1		

22/10/13 2:12 PM

XI. Comentários

A hiperfunção de uma ou mais das glândulas paratireoides caracteriza-se pelo aumento dos níveis séricos do paratormônio, com consequentes manifestações clinicolaboratoriais potencialmente graves, como hipercalcemia, nefrolitíase, osteodistrofias, etc.

O hiperparatireoidismo é classificado em:

- Primário: advém de um distúrbio intrínseco das glândulas (hiperplasias, adenomas ou carcinomas).
- Secundário: as paratireoides sofrem hiperplasia secundária a uma condição extrínseca, na maior parte das vezes insuficiência renal crônica.
- Terciário: ocorre quando uma ou mais glândulas adquire função autônoma depois de determinado período de hiperparatireoidismo secundário.

A indicação de abordagem cirúrgica das paratireoides é quase sempre motivada pelos estados de hiperparatireoidismo. As paratireoidectomias têm como finalidade o tratamento dessa condição, bem como o diagnóstico diferencial entre suas principais etiologias. Para tanto, é fundamental a associação dos achados histopatológicos e clínicos.

O exame de congelação é empregado nessas cirurgias para confirmação da natureza do tecido retirado como sendo paratireoidiano, uma vez que pode haver ressecção inadvertida de outras estruturas, como linfonodos ou tecido tireoidiano.

As hiperplasias primárias podem acometer uma ou mais glândulas. Podem ocorrer de forma esporádica ou como parte das neoplasias endócrinas múltiplas (NEM-I ou IIA).

Os adenomas, geralmente únicos, são responsáveis pela maior parte dos casos de hiperparatireoidismo primário (85%). As demais glândulas são normais ou reduzidas.

Os carcinomas levam a grandes aumentos de uma das glândulas, podendo invadir estruturas adjacentes e enviar metástases. São neoplasias raras e respondem por 2% dos casos de hiperparatireoidismo.

O diagnóstico diferencial entre as patologias paratireoidianas pode oferecer dificuldades em algumas ocasiões.

A invasão de órgãos adjacentes e as metástases a distância são critérios inequívocos de malignidade. Na ausência desses achados, deve-se considerar o diagnóstico de carcinoma quando três ou mais dos seguintes fatores estiverem presentes: invasão capsular, invasão vascular, necrose tumoral coagulativa, atividade mitótica elevada (> 5/10 CGA), septos fibrosos espessos intratumorais, atipia celular difusa, macronucléolos em células numerosas, padrão de crescimento difuso com alta relação núcleo/citoplasma.

-Manual de Laudos.indb 408 22/10/13 2:12 PM

O conceito de adenoma atípico ou neoplasia da paratireoide de potencial maligno incerto designa os tumores que não possuem critérios absolutos para carcinoma, mas têm um ou dois dos atributos citados.

A distinção entre hiperplasia e adenoma em uma paratireoide baseia-se especialmente na avaliação das outras glândulas. Caso uma ou mais delas seja macroscopicamente e microscopicamente normal, trata-se provavelmente de adenoma.

Enquanto as hiperplasias tendem a causar aumento homogêneo da glândula, os adenomas costumam formar nódulos que comprimem o tecido normal adjacente.

A imuno-histoquímica, raramente empregada para diagnóstico dos adenomas, revela positividade para PTH, citoqueratinas e marcadores pan-neuroendócrinos.

Contrariamente aos adenomas, em geral os carcinomas são negativos para CK14 e parafibromina. Já a galectina-3, um marcador recentemente introduzido na prática, geralmente é positivo nos carcinomas e negativo nos adenomas.

O marcador Ki-67 tem positividade consideravelmente maior nos carcinomas.

Quanto ao estudo citogenético, alguns fatores são associados aos carcinomas, como as mutações que inativam o gene HRPT2, codificador da parafibromina, bem como as perdas alélicas do gene supressor de tumor RB e do p53.

Bibliografia

Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K, Zarnegar R, Lee J, Kebebew E et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? Cancer 2007; 110:255-64.

Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumors. 3. ed. London: Churchill Livingstone 2007.

Jennings T. ADASP parathyroid specimens guideline. Chicago: The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, 2004.

Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9. ed. Edinburgh: Mosby, 2004.

Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, Karakas E, Miyauchi A, Knoefel WT et al. Classification of parathyroid cancer. Ann Surg Oncol 2012; 19(8):2620-8.

Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. Cancer 1999; 86:378-80.

Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. Ann Surg Oncol 2010; 17(8):2156-74.

Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. Curr Treat Options Oncol 2012; 13(1):11-23.

-Manual de Laudos.indb 409 22/10/13 2:12 PM

23

NEOPLASIAS MESENQUIMAIS DO CORPO UTERINO

Emílio Marcelo Pereira

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C54 Neoplasia maligna do corpo do útero
C54.0 Istmo do útero
C54.1 Endométrio
C54.2 Miométrio
C54.3 Fundo do útero
C54.8 Lesão invasiva do corpo do útero
C54.9 Corpo do útero, não especificado

Introdução

Neoplasias mesenquimais do corpo uterino possuem múltiplos e importantes desafios na prática diária da patologia cirúrgica. Esses desafios são comuns quando são avaliadas as neoplasias de músculo liso e os tumores do estroma endometrial. Recentemente, novos critérios morfológicos, bem como marcadores imuno-histoquímicos e testes moleculares, têm contribuído para a melhora da classificação, do diagnóstico e da avaliação do prognóstico destas neoplasias. Estas duas últimas técnicas auxiliares têm também alargado o entendimento da biologia tumoral e dos aspectos genéticos destas neoplasias.

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

☐ Curetagem uterina
☐ Ablação endometrial

-Manual de Laudos.indb 410 22/10/13 2:12 PM

- ☐ Nodulectomia laparoscópica
- ☐ Ressecção por morcelador
- ☐ Histerectomia subtotal
- ☐ Histerectomia total
- ☐ Pan-histerectomia

III. Exame macroscópico

- ☐ Dimensões do espécime _____ × _____ × _____ cm
- ☐ Peso _____ g
- ☐ Dimensões do nódulo tumoral (quando individualizado): _____ × _____ × _____ cm
- ☐ Relação do nódulo tumoral com a cavidade endometrial e com o miométrio adjacente

IV. Exame microscópico

IV.1 Classificação das neoplasias mesenquimais e mistas do útero

IV.1.1 Tumores de músculo liso

Leiomioma

- ☐ Leiomioma mitoticamente ativo
- ☐ Leiomioma celular
- ☐ Leiomioma celular hemorrágico
- ☐ Leiomioma atípico (com núcleos bizarros)
- ☐ Leiomioma epitelioide
- ☐ Leiomioma mixoide
- ☐ Leiomioma vascular
- ☐ Lipoleiomioma
- ☐ Leiomioma com outros elementos (elementos heterólogos)
- ☐ Leiomioma com células hematopoéticas (leiomioma com infiltrado linfoide maciço)
- ☐ Leiomiomatose difusa
- ☐ Leiomioma dissecante (cotiledonoide)

Tumor muscular liso de potencial maligno incerto (*stump*)

Leiomiossarcoma

- ☐ Leiomiossarcoma epitelioide
- ☐ Leiomiossarcoma mixoide

-Manual de Laudos.indb 411 22/10/13 2:12 PM

Outros tumores de músculo liso

- ☐ Leiomioma metastatisante benigno
- ☐ Leiomiomatose intravenosa
- ☐ Leiomiomatose peritoneal disseminada
- ☐ PEComa
- ☐ Angiomiolipoma
- ☐ Linfoangioleiomiomatose

IV.1.2 Tumores do estroma endometrial

- ☐ Nódulo do estroma endometrial
- ☐ Sarcoma do estroma endometrial (baixo grau)
- ☐ Sarcoma endometrial indiferenciado (alto grau)

IV.1.3 Tumores mistos muscular liso/estromal endometrial

- ☐ Neoplasia mista (combinada) estromal endometrial/muscular lisa
- ☐ Tumor uterino lembrando tumor dos cordões sexuais ovarianos (UTROSCT)
- ☐ Tumor adenomatoide
- ☐ Outros tumores mesenquimais (benignos e malignos)
- ☐ Homólogos
- ☐ Heterólogos

IV.2 Tumores mistos epiteliais/não epiteliais

Benignos

- ☐ Adenofibroma
- ☐ Adenomioma mulleriano (tipo endocervical e tipo endometrioide)
- ☐ Adenomioma polipoide atípico

Malignos

- ☐ Adenossarcoma mulleriano (homólogo ou heterólogo)
- ☐ Carcinofibroma mulleriano
- ☐ Carcinossarcoma (tumor mulleriano misto maligno homólogo ou heterólogo)

IV.3 Miscelâneas

- ☐ Tumor neuroectodérmico
- ☐ Linfoma
- ☐ Outras (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 412 22/10/13 2:12 PM

V. Estadiamento para sarcomas uterinos (leiomiossarcomas, sarcomas do estroma endometrial, adenossarcomas e carcinossarcomas) – TNM/Figo, 2009

V.1 Leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial

Tabela 1 Estadiamento clínico do leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial.

Categoria TNM	Estádio Figo	Definição
T1	I	Tumor limitado ao útero
T1a	IA	< 5 cm
T1b	IB	> 5 cm
T2	II	O tumor estende-se para a pelve
T2a	IIA	Envolvimento anexial
T2b	IIB	O tumor estende-se para os tecidos pélvicos extrauterinos
T3	III	O tumor invade os tecidos abdominais (não apenas protrusão no abdome)
T3a	IIIA	Invasão de 1 sítio
T3b	IIIB	Invasão de mais de 1 sítio
N1	IIIC	Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IV		
T4	IVA	O tumor invade a bexiga e/ou o reto
M1	IVB	Metástase a distância

V.2 Adenossarcoma

Tabela 2 Estadiamento clínico do adenossarcoma.

Categoria TNM	Estádio Figo	Definição
T1	I	Tumor limitado ao útero
T1a	IA	Tumor limitado ao endométrio/endocérvice sem invasão miometrial
T1b	IB	Invasão em até a metade da espessura da parede miometrial

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 413 22/10/13 2:12 PM

Tabela 2 Estadiamento clínico do adenossarcoma. (*continuação*)

Categoria TNM	Estádio Figo	Definição
T1c	IC	Invasão em mais da metade da parede miometrial
T2	II	O tumor estende-se para a pelve
T2a	IIA	Envolvimento anexial
T2b	IIB	O tumor estende-se para os tecidos pélvicos extrauterinos
T3	III	O tumor invade os tecidos abdominais (não apenas protrusão no abdome)
T3a	IIIA	Invasão de 1 sítio
T3b	IIIB	Invasão de mais de 1 sítio
N1	IIIC	Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IV		
T4	IVA	O tumor invade a bexiga e/ou o reto
M1	IVB	Metástase a distância

V.3 Carcinossarcomas

Carcinossarcomas devem ser estadiados utilizando a classificação dos carcinomas do endométrio.

Nota: Neoplasias simultâneas no corpo uterino e no ovário/pelve em associação com endometriose ovariana/pélvica devem ser classificadas como tumores primários independentes.

VI. Margens cirúrgicas

- ☐ Livres de neoplasia
- ☐ Coincidentes com a neoplasia
- ☐ Comprometidas pela neoplasia

VII. Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado
  - ☐ Benigno
  - ☐ Maligno
  - ☐ Aguardar parafina

-Manual de Laudos.indb 414 22/10/13 2:12 PM

VIII. Diagnóstico final

Patologista responsável _____

Assinatura _____

CRM _____ Data _____/_____/_____

IX. Comentários gerais

IX.1 O exame macroscópico deve identificar as áreas de coloração e consistências diferentes da neoplasia mesenquimal uterina e seus limites com o miométrio adjacente (quando presente). Essas áreas devem ser incluídas para o estudo histopatológico. A representação histopatológica deve corresponder a um ou dois blocos para cada centímetro do maior eixo do tumor com aspecto macroscópico diferente de um leiomioma usual.

IX.2 Tumores musculares lisos do útero com histologia diferente exibem, em geral, aspectos macroscópicos diversos dos leiomiomas usuais. Podem ser mais macios, amarelados, apresentar áreas de hemorragia e consistência variável. É importante individualizar esse tipo de nódulo em um contexto de leiomiomatose uterina e aumentar a sua amostragem histopatológica.

IX.3 O exame microscópico dos tumores musculares lisos uterinos deve se basear:

- Na celularidade e no tipo celular.
- Na pesquisa de células atípicas, e quando presentes, avaliar se a atipia é focal ou difusa, e graduá-la em discreta, moderada ou intensa.
- Na presença de áreas de necrose: identificar se a necrose é do tipo coagulativa (necrose tumoral/necrose abrupta na neoplasia) ou do tipo hialina (necrose em que se observa um tecido de granulação e fibrose entre a neoplasia e o miométrio adjacente).
- No índice mitótico por 10 campos de grande aumento (CGA), a contagem deve ser realizada na área ou lâmina em que as mitoses são mais frequentemente observadas. Iniciar a contagem em um campo que já contenha figura(s) de mitose e contar pelo menos 4 grupos de 10 CGA. O índice final deve ser representado pelo grupo de 10 CGA com maior número de mitoses e não pela média.

IX.4 O diagnóstico diferencial entre nódulo do estroma endometrial e sarcoma do estroma endometrial de baixo grau é quase impossível de ser feito em material de curetagem uterina. Diante de um tumor com características de tumor do estroma endometrial, considerar os limites com o miométrio circunjacente e a presença de permeação vascular para o diagnóstico diferencial entre o nódulo do estroma endometrial e o sarcoma do estroma endometrial de baixo grau. No nódulo do estroma endometrial, podem ser encontradas pequenas ilhas de tecido neoplásico fora da massa

-Manual de Laudos.indb 415 22/10/13 2:12 PM

principal, junto ao miométrio circunjacente. Essas ilhas não podem distar mais do que 3 mm da massa tumoral principal. A presença de infiltração de tecido neoplásico, além dessa distância e/ou presença de permeação vascular fora da massa principal, é diagnóstica de sarcoma do estroma endometrial de baixo grau. O índice mitótico não tem nenhum significado no diagnóstico diferencial entre essas duas entidades.

IX.5 O diagnóstico diferencial entre leiomioma hipercelular e nódulo do estroma endometrial pode ser difícil à histopatologia e, em algumas situações, o estudo imuno-histoquímico pode ser necessário. O nódulo do estroma endometrial é frequentemente positivo para CD10 e os tumores musculares lisos são positivos para caldesmon. Em geral, os tumores musculares lisos exibem positividade mais difusa e intensa para desmina. A positividade desse marcador é mais focal e de menor intensidade nos tumores do estroma endometrial. É importante lembrar que não se deve basear em apenas um anticorpo, mas em um painel imuno-histoquímico para a definição da histogênese dessas neoplasias.

IX.6 Neoplasia mista (combinada) estromal endometrial/muscular lisa uterina deve exibir pelo menos 30% do componente em menor quantidade. Os critérios diagnósticos para definição do comportamento biológico dessa neoplasia estão baseados nos mesmos utilizados no diagnóstico diferencial entre o nódulo do estroma endometrial e o sarcoma do estroma endometrial de baixo grau.

IX.7 Segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), a presença de necrose do tipo coagulativa nas células neoplásicas já permite o diagnóstico de leiomiossarcoma em tumor muscular liso uterino. Na ausência de necrose coagulativa, esse diagnóstico requer a presença de atipia difusa, de grau moderado a intenso e um índice mitótico igual ou maior a 10 mitoses/10 CGA.

IX.8 Nos tumores musculares lisos uterinos com diferenciação epitelioide ou mixoide, a presença de necrose coagulativa é critério para o diagnóstico de leiomiossarcoma. Na ausência de necrose coagulativa, esse diagnóstico requer atipia difusa, de grau moderado a intenso, e índice mitótico igual ou maior a 5 mitoses/10 CGA.

X. Critérios diagnósticos para tumores de músculo liso do útero (Bell et al., 1994)

- Leiomioma com atividade mitótica aumentada: < 20 mitoses/10 CGA, sem necrose tumoral, atipia ausente ou discreta.
- Leiomioma com atividade mitótica aumentada, mas com experiência limitada: > 20 mitoses/10 CGA, sem necrose tumoral, atipia ausente ou discreta.
- Leiomioma atípico com experiência limitada: < 10 mitoses/10 CGA, sem necrose, moderada e intensa atipia focal.
- Leiomioma atípico com baixo risco de recorrência: < 10 mitoses/10 CGA, sem necrose tumoral, atipia difusa moderada a intensa.

-Manual de Laudos.indb 416 22/10/13 2:12 PM

- Tumor muscular liso de baixo potencial maligno: < 10 mitoses/10 CGA, com necrose tumoral e atipia ausente ou discreta.
- Leiomiossarcoma: > 10 mitoses/10 CGA, sem necrose, atipia difusa moderada a intensa.
- Leiomiossarcoma: > 10 mitoses/10 CGA, com necrose tumoral e atipia ausente a discreta.

XI. Leiomiossarcoma (LMS) – comentários

XI.1 Tumores musculares lisos compreendem a grande maioria das neoplasias mesenquimais do útero. Enquanto a maior parte é representada por leiomiomas, uma pequena fração consiste de LMS, os quais correspondem a 40 a 50% de todos os sarcomas uterinos, e 1 a 3% de todas as malignidades uterinas. Os LMS ocorrem tipicamente em pacientes na perimenopausa e pós-menopausa, com idade média entre 51 e 56 anos. São neoplasias altamente agressivas, mesmo quando confinadas ao corpo uterino, e têm prognóstico ruim, com sobrevida de 5 anos entre 25 e 75% e taxa de recorrência entre 45 e 73%.

XI.2 A distinção entre tumores de músculo liso uterino benigno e maligno é estabelecida pela avaliação de três aspectos histopatológicos: atipia citológica, necrose de células tumorais (necrose tumoral coagulativa) e atividade mitótica. Pleomorfismo nuclear, cariomegalia, irregularidade da membrana nuclear, hipercromatismo e nucléolo proeminente (observados no menor aumento microscópico) são indicadores de atipia citológica significativa. A necrose de células tumorais (necrose tumoral coagulativa) deve ser diferenciada de necrose do tipo infarto e é definida como uma transição abrupta entre tumor viável e necrótico, sem a interposição de uma zona de tecido de granulação ou colágeno hialinizado. A distribuição perivascular de neoplasia viável também é característica da necrose de células tumorais. No entanto, apesar de critérios morfológicos bem definidos, a distinção entre necrose de células tumorais e necrose do tipo infarto permanece sujeita a uma significativa variação interobservador, mesmo entre especialistas em patologia ginecológica.

XI.3 Somente figuras de mitoses definitivas, com cromatina filamentosa estendendo-se de densa massa central de cromossomos, em células com citoplasma evidente e ausência de membrana nuclear devem ser consideradas como mitoses verdadeiras. Em virtude de linfócitos, mastócitos, núcleos amassados, células degeneradas e hematoxilina precipitada mimetizarem mitoses, alguns autores sugerem a utilização de técnicas imuno-histoquímicas para marcadores de mitoses como PHH3 e MPM-2, no sentido de aumentar a reprodutibilidade interobservador na avaliação do índice mitótico.

XI.4 Os critérios de malignidade dos tumores de músculo liso uterino variam dependendo do subtipo da neoplasia. Para LMS de células fusiformes (convencional), o

-Manual de Laudos.indb 417 22/10/13 2:12 PM

diagnóstico de malignidade é feito quando pelo menos dois dos seguintes aspectos morfológicos são observados: atipia citológica moderada a severa, necrose de células tumorais e 10 ou mais mitoses/10 CGA. Em contrapartida, o limiar para malignidade em neoplasias de músculo liso com fenótipos epitelioide e mixoide é mais baixo. Os critérios para LMS mixoide incluem atipia citológica severa e/ou necrose de células tumorais com qualquer índice mitótico ou índice mitótico maior que 2/10 CGA, na ausência de necrose de células tumorais ou de atipia citológica. Em casos com fenótipo epitelioide, são considerados malignos quando são observadas mais que 5 mitoses/10 CGA com qualquer grau de atipia citológica e/ou necrose de células tumorais.

XI.5 Os LMS uterinos são quase sempre diagnosticados como de alto grau, em contraste com os de partes moles. Alguns autores têm estimulado a graduação dos LMS uterinos e sugerem que LMS de baixo grau apresentam um comportamento mais favorável que os de alto grau. Vários sistemas de graduação têm sido utilizados, incluindo o de 4 graus de Broders, o semelhante ao dos sarcomas de partes moles (bem, moderado e pouco diferenciado) e o sistema binário que qualifica os LMS como de baixo e alto grau.

XI.6 Até o presente momento, o estadiamento da neoplasia parece ser o único indicador prognóstico significativo em pacientes com LMS do útero. Até recentemente, os LMS uterinos eram estadiados de acordo com os critérios da Figo (1988) para adenocarcinoma do endométrio (avaliação da extensão da neoplasia) e com os critérios da AJCC (2002) (grau histológico e tamanho da neoplasia). Um novo nomograma avaliando o tamanho tumoral, grau histológico, envolvimento do colo uterino, metástases regionais e a distância, idade e índice mitótico foi proposto recentemente e parece ter melhor acurácia prognóstica e previsão individualizada da sobrevida global.

XI.7 Desmina, caldesmon, actina de músculo liso e HDAC8 são marcadores imuno-histoquímicos positivos em LMS uterinos convencionais. No entanto, a expressão desses marcadores pode estar diminuída ou ausente nos subtipos mixoide e epitelioide. Os LMS do útero frequentemente são positivos para receptores de estrógeno e progesterona em mais de 60% dos casos. A positividade para receptor de estrógeno pode ser utilizada para suportar uma origem ginecológica neste tipo de neoplasia. Podem exibir também positividade nuclear e/ou citoplasmática forte e difusa para p16, mas essa positividade é também observada em muitos casos de leiomiomas com núcleos bizarros (leiomioma atípico) e menos frequentemente em casos de tumores de músculo liso de potencial maligno incerto ("Stump"). A expressão de p53 tem sido observada em LMS (25 a 47% dos casos) e muito menos frequentemente em casos de leiomioma com núcleos bizarros e de "Stump". Elevado índice de

-Manual de Laudos.indb 418 22/10/13 2:12 PM

proliferação celular pelo Ki-67 tem sido observado em LMS, em contraste com os leiomiomas convencionais. No entanto, leiomiomas com núcleos bizarros e leiomiomas mitoticamente ativos podem exibir elevado índice de proliferação celular. Portanto, até o presente momento não existe um marcador imuno-histoquímico confiável que faça a distinção entre LMS e leiomioma uterino.

XII. Tumor do estroma endometrial (TEE) – comentários

XII.1 Representa o segundo grupo mais comum de neoplasias mesenquimais uterinas, ocorrendo em mulheres em idade reprodutiva e pós-menopausa. Segundo a classificação mais recente da OMS, as neoplasias deste grupo são categorizadas como: nódulo do estroma endometrial (NEE), sarcoma do estroma endometrial de baixo grau (SEE) e sarcoma endometrial indiferenciado (SEI).

XII.2 NEE e SEE são constituídos por células monótonas ovoides a fusiformes, em meio à delicada rede arteriolar, lembrando o estroma endometrial na sua fase proliferativa. A presença de infiltração miometrial e/ou vascular distingue o SEE do NEE. Ambos podem apresentar variantes histopatológicas, como com diferenciação muscular, glandular, cordão sexual, rabdomioblástica, adipocítica, variante fibrosa, mixoide, rabdoide, epitelioide; alteração de células claras, granular, células bizarras, espumosas, gigantes do tipo osteoclastos; padrão papilar e pseudopapilar.

XII.3 O SEI perde a diferenciação estromal endometrial observada no NEE e no SEE. Apresenta infiltração miometrial destrutiva e é um diagnóstico de exclusão. Ocorre em pacientes idosas e é associado a prognóstico ruim. Embora a maioria dos SEI seja marcadamente pleomórfica, alguns tumores apresentam aspectos histopatológicos intermediários entre o SEE e o SEI ou podem coexistir com componente de SEE. Com base nessas observações, o SEI tem sido recentemente dividido em dois grupos: neoplasias com uniformidade nuclear (SEI-U) e neoplasias com pleomorfismo nuclear (SEI-P). SEI-P são definidas como neoplasias com marcado pleomorfismo, sem nenhuma lembrança histopatológica com o SEE. Em contrapartida, o SEI-U demonstra uniformidade citológica monótona, com aspectos reminiscentes aos do SEE de baixo grau, porém com núcleos globosos e nucléolos proeminentes, o que os difere do típico SEE de baixo grau.

XII.4 O estudo imuno-histoquímico pode ser útil no diagnóstico do NEE e SEE quando os aspectos das variantes histopatológicas estão presentes e particularmente quando o diagnóstico diferencial com neoplasias e músculo liso é difícil. Embora o CD10 seja expresso de modo uniforme no estroma endometrial, é considerado um marcador inespecífico e pode ser observado em uma variedade de neoplasias, incluindo neoplasias de músculo liso. NEE e SEE quase sempre expressam actina de músculo liso e podem ser positivos para desmina (mesmo em um contexto morfoló-

-Manual de Laudos.indb 419 22/10/13 2:12 PM

gico típico da neoplasia). O painel imuno-histoquímico incluindo CD10 e marcadores musculares tais como desmina, caldesmon e HDAC8 tem sido recomendado para o diagnóstico diferencial entre NEE e SEE das neoplasias de músculo liso do útero. O SEE também exibe positividade para receptores de estrógeno e progesterona, beta-catenina e c-abl. Menos de 50% dos casos de SEE expressam receptor de andrógeno, aromatase, PDGF-a, PDGF-b e VEGF.

Bibliografia

Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms: a clinicopathologic study of 213 case. Am J Surg Pathol 1994; 18:535-58.

Chew I, Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors. Adv Anat Pathol 2010; 17(2):113-21.

Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. Histopathology 2013; 62(1):124-37.

D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecol Oncol 2010; 116(1):131-9.

Edge SB; American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Hart WR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. Am J Surg Pathol 1997; 21:252-5.

Hendrickson MR, Tavassoli FA, Kempson RL, McCluggage WG, Haller U, Kubik-Huch RA. Mesenchymal tumours and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds.). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC, 2003.

Lim D, Wang WL, Lee CH, Dodge T, Gilks B, Oliva E. Old versus new Figo staging systems in predicting overall survival in patients with uterine leiomyosarcoma: a study of 86 cases. Gynecol Oncol 2013; 128(2):322-6.

Oliva E, Young RH, Clement PB, Bhan AK, Scully RE. Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors. Am J Surg Pathol 1995; 19:757-68.

Oliva E, Clement PB, Young RH, Scully RE. Mixed endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol 1998; 22:997-1005.

Prat J. Figo staging for uterine sarcomas. Int J Gynaecol Obstet 2009; 104:177-8.

Raut CP, Nucci MR, Wang Q, Manola J, Bertagnolli MM, Demetri GD et al. Predictive value of Figo and AJCC staging systems in patients with uterine leiomyosarcoma. Eur J Cancer 2009; 45(16):2818-24.

Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitão Jr MM, Soslow RA, Veras E et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. Cancer 2012; 118:660-9.

-Manual de Laudos.indb 420 22/10/13 2:12 PM

24

CARCINOMAS DO ENDOMÉTRIO

João Norberto Stávale
Lisandro Ferreira Lopes
Renata De Marchi Triglia

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C54 Neoplasia maligna do corpo do útero
C54.1 Endométrio
C54.8 Lesão invasiva do corpo do útero
C54.9 Corpo do útero, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Histerectomia supracervical/subtotal
- ☐ Histerectomia simples
- ☐ Histerectomia ampliada
  - ☐ Ooforectomia direita
  - ☐ Ooforectomia esquerda
  - ☐ Ooforectomia bilateral
  - ☐ Salpingectomia direita
  - ☐ Salpingectomia esquerda
  - ☐ Salpingectomia bilateral
  - ☐ Salpingo-ooforectomia direita
  - ☐ Salpingo-ooforectomia esquerda
  - ☐ Salpingo-ooforectomia bilateral
  - ☐ Omentectomia

-Manual de Laudos.indb 421 22/10/13 2:12 PM

- ☐ Biópsia peritoneal
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

☐ Linfadenectomia
- ☐ Realizada
  - ☐ Linfonodos pélvicos
  - ☐ Linfonodos para-aórticos
  - ☐ Outros linfonodos (especificar) _____
- ☐ Não realizada

IV. Exame macroscópico

Tamanho e peso do espécime _____ × _____ × _____ cm e _____ g

Tumor

Tamanho_____ cm (maior dimensão)

Localização

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal
- ☐ Endométrio anterior
- ☐ Endométrio posterior
- ☐ Outra (especificar) _____

Características

- ☐ Aparência
  - ☐ Sólido
  - ☐ Papilífero
  - ☐ Hemorrágico
  - ☐ Ulcerado
  - ☐ Necrótico
- ☐ Cor
- ☐ Extensão: presença de comprometimento miometrial (se acomete menos ou mais da metade da espessura do miométrio), serosa, paramétrio, colo uterino, tubas uterinas e ovários

Descrição macroscópica das demais estruturas que acompanham o útero: ovários, tubas uterinas, etc.

Linfonodos

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes (especificar número e dimensões do maior linfonodo) _____

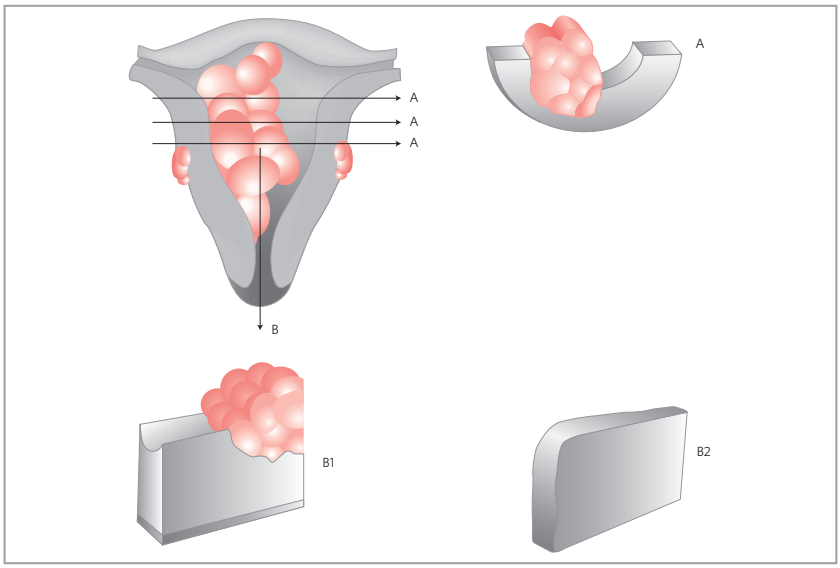
V. Processamento macroscópico (Figura 1)

Além dos procedimentos de rotina, é preciso lembrar de:

- Pintar os tecidos moles em torno do canal cervical e do paramétrio.

-Manual de Laudos.indb 422 22/10/13 2:12 PM

Figura 1 Processamento macroscópico do carcinoma do endométrio.



- Observar se há envolvimento neoplásico da serosa, colo uterino, paramétrio e anexos.
- Abrir o útero longitudinalmente, dividindo-o em 2 metades (anterior e posterior) e fixá-lo; seccionar cada metade do corpo uterino de modo seriado com cortes transversais a cada 1 cm, localizando a área de maior profundidade de infiltração tumoral e coletando amostra deste ponto, além de mais duas secções do tumor (total: 3 secções). Realizar cortes transversais procurando representar o tumor e toda a espessura miometrial, até a serosa.
- Incluir a transição do tumor com o endométrio íntegro.
- Incluir amostras (duas) do endométrio não neoplásico.
- Seccionar longitudinalmente o canal cervical (do colo do útero), representando o limite endométrio-colo uterino superiormente e a transição ectoendocervical inferiormente.
- Representar os paramétrios, especialmente no caso de comprometimento ístmico e/ou cervical (do colo do útero).
- Seccionar transversalmente ovários e tubas uterinas (se aplicável); incluir amostras de ambos.
- Representar os linfonodos separadamente, de acordo com a localização (se aplicável).

Nota: O endométrio sofre autólise rapidamente, caso o útero não seja aberto e fixado logo após a cirurgia.

-Manual de Laudos.indb 423 22/10/13 2:12 PM

VI. Exame microscópico

VI.1 Tipo histológico (Organização Mundial da Saúde [OMS])

- ☐ Adenocarcinoma endometrioide sem outra especificação
- ☐ Adenocarcinoma endometrioide, variante (especificar com diferenciação escamosa, mucinosa, viloglandular, secretora, células ciliadas)
- ☐ Adenocarcinoma mucinoso
- ☐ Adenocarcinoma seroso
- ☐ Adenocarcinoma de células claras
- ☐ Adenocarcinoma misto (especificar tipos e porcentagens; somente deve ser usado se 2 ou mais subtipos distintos de adenocarcinoma de endométrio forem identificados, cada um representando mais de 10% do tumor)
- ☐ Carcinoma escamoso
- ☐ Carcinoma transicional
- ☐ Carcinoma de pequenas células
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Carcinossarcoma/tumor mulleriano misto maligno
- ☐ Outro (especificar) _____

VI.2 Grau histológico

International Federation of Gynecology and Obstetrics (Figo): aplica-se somente a adenocarcinomas endometrioide e mucinoso:

- Grau 1 (até 5% de áreas sólidas não morulares/não escamosas).
- Grau 2 (6 a 50% de áreas sólidas não morulares/não escamosas).
- Grau 3 (> 50% de áreas sólidas não morulares/não escamosas).

Nota 1: É recomendável a graduação utilizando-se critérios tanto arquiteturais quanto nucleares. O grau nuclear é determinado pela variação de tamanho e forma dos núcleos, distribuição da cromatina e tamanho do nucléolo: o grau 1 nuclear é definido por núcleos ovais levemente aumentados de tamanho, com cromatina homogeneamente dispersa; o grau 3 nuclear é definido por núcleos intensamente aumentados e pleomórficos, com cromatina irregularmente distribuída e nucléolos eosinofílicos proeminentes. Tumores que apresentam grau arquitetural 1 ou 2 devem ser graduados como grau 2 ou 3, respectivamente, se o grau nuclear for 3.

Nota 2: Lembrar que nos carcinomas com diferenciação escamosa, a graduação é baseada no componente glandular.

Para os demais carcinomas:

- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado

-Manual de Laudos.indb 424 22/10/13 2:12 PM

☐ G3 – Pouco diferenciado

☐ Não aplicável

Carcinoma seroso papilífero, de células claras, indiferenciado é considerado grau 3 (está subentendido, não sendo necessário mencionar no laudo).

VI.3 Invasão miometrial

☐ Não identificada

☐ Presente

Nota: Se a profundidade exata de invasão miometrial não puder ser determinada, registrar.

VI.4 Comprometimento do colo uterino

☐ Ausente

☐ Presente (especificar)

☐ Apenas envolvimento da mucosa endocervical

☐ Invasão do estroma cervical (pT2)

VI.5 Comprometimento de outras estruturas: colo uterino, ovário(s), tuba(s) uterina(s), vagina, paramétrio, omento, parede retal, parede vesical, parede pélvica, outra(s)

VI.6 Líquido ascítico/lavado peritoneal

☐ Negativo para malignidade

☐ Suspeito para malignidade

☐ Positivo para malignidade

☐ Insatisfatório: informar o motivo

Nota: Não altera o estadiamento, mas é importante mencionar.

VI.7 Margens

☐ Não avaliáveis

☐ Livres de neoplasia: registrar a distância da margem mais próxima (mm)

☐ Comprometida pela neoplasia: especificar a margem

Nota: O tecido mole paracervical é a única margem verdadeira em espécimes de histerectomia total e sua situação não é normalmente referida. Relatar a situação das margens vaginal e parametrial é opcional.

Apesar de não ser margem, é importante referir o comprometimento da serosa uterina, quando esta existir (pT3a).

-Manual de Laudos.indb 425 22/10/13 2:12 PM

VI.8 Invasão linfovascular

☐ Não identificada ☐ Presente

☐ Indeterminada

VI.9 Linfonodos

Informar o número total de linfonodos identificados para cada região topográfica e o número de linfonodos comprometidos.

VI.10 Demais estruturas avaliadas (endométrio adjacente/não neoplásico, miométrio, anexos, etc.)

Listar diagnósticos histológicos.

VI.11 Exame de congelação

☐ Não realizado

☐ Realizado (especificar)

- ☐ Tipo e grau da neoplasia
- ☐ Profundidade de invasão miometrial (maior ou menor do que 50% da espessura miometrial)
- ☐ Avaliar o comprometimento de istmo/colo uterino
- ☐ Comprometimento linfonodal

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral: adenocarcinoma endometrioide grau 2 (Figo), com invasão de 70% da espessura miometrial. Presença de invasão linfovascular. Endométrio adjacente à neoplasia com hiperplasia complexa com atipia. Colo uterino, ovários e tubas uterinas livres de neoplasia. Presença de metástases em 1/4 linfonodos pélvicos e em 2/3 linfonodos para-aórticos.

Estadiamento patológico pTNM: pT1b, pN2, pM0.

Estadiamento Figo: IIIC2.

VIII. Comentários

VIII.1 Estadiamento patológico pTNM [Figo]

pT – Tumor primário

☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado

☐ pT0 – Sem evidências de tumor primário

-Manual de Laudos.indb 426 22/10/13 2:12 PM

- ☐ pT1a [IA] – Tumor limitado ao endométrio ou invade menos da metade da espessura do miométrio
- ☐ pT1b [IB] – Tumor invade 50% ou mais da espessura do miométrio
- ☐ pT2 [II] – O tumor invade o tecido conectivo estromal do colo uterino, mas não se estende além do útero
- ☐ pT3a [IIIA] – O tumor compromete a serosa e/ou o anexo (extensão direta ou metástase)
- ☐ pT3b [IIIB] – Comprometimento vaginal (extensão direta ou metástase) ou envolvimento parametrial
- ☐ pT4 [IVA] – O tumor invade a mucosa vesical e/ou mucosa intestinal

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não pode ser avaliado
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 [IIIC1] – Metástases em linfonodos pélvicos
- ☐ pN2 [IIIC2] – Metástases em linfonodos para-aórticos, com ou sem comprometimento de linfonodos pélvicos

Nota: Linfonodos regionais incluem os linfonodos pélvicos, obturadores, ilíacos internos (hipogástricos), ilíacos externos, ilíacos comuns, para-aórticos, pré-sacrais e parametriais.

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 [IVB] – Metástases a distância (inclui linfonodos inguinais, doença intraperitoneal e metástases pulmonar, hepática ou óssea. Exclui metástases para linfonodos para-aórticos, vagina, serosa pélvica e/ou anexos)

VIII.2 Grupos prognósticos

Tabela 1 Grupos prognósticos do carcinoma do endométrio.

Estádio	T	N	M
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 427 22/10/13 2:12 PM

Tabela 1 Grupos prognósticos do carcinoma do endométrio. (*continuação*)

Estádio	T	N	M
Estádio IIIA	T3a	N0	M0
Estádio IIIB	T3b	N0	M0
Estádio IIIC1	T1-T3	N1	M0
Estádio IIIC2	T1-T3	N2	M0
Estádio IVA	T4	Qualquer N	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

IX. Considerações gerais

IX.1 Estudo imuno-histoquímico

O estudo imuno-histoquímico pode ser empregado com a finalidade de definir se o adenocarcinoma tem origem endometrial ou endocervical. Nessa situação, os marcadores mais indicados são: vimentina, CEA e receptores de estrogênio e progesterona. Os adenocarcinomas de origem endometrial são usualmente positivos para vimentina e receptores hormonais e negativos para CEA; os adenocarcinomas de origem endocervical são normalmente positivos para CEA e negativos para vimentina e receptores hormonais. A expressão de P16, marcador associado à presença de HPV de alto risco e, portanto, indicativa de origem endocervical, pode ser útil também nessa situação; porém, o resultado também pode ser positivo em adenocarcinomas do endométrio, principalmente em adenocarcinoma endometrioide grau 3, adenocarcinoma seroso e adenocarcinoma de células claras.

Outra situação em que a imuno-histoquímica pode ser empregada é na investigação de síndrome de Lynch, de herança autossômica dominante, que está associada não só ao desenvolvimento de câncer colorretal, mas também de carcinoma de endométrio, especialmente em pacientes mais jovens. O carcinoma de endométrio associado à síndrome de Lynch tende a ser mais agressivo que o carcinoma esporádico. Os marcadores empregados nessa investigação são proteínas relacionadas aos genes de reparo de DNA: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.

As características morfológicas que podem, mais frequentemente, estar associadas à síndrome de Lynch são presença de componente de carcinoma indiferenciado, infiltrado linfocitário denso peritumoral, heterogeneidade tumoral (p. ex., componente de carcinoma indiferenciado e de endometrioide grau 1), tumores presentes no segmento uterino inferior.

-Manual de Laudos.indb 428 22/10/13 2:12 PM

IX.2 Patologia molecular

A pesquisa de HPV por métodos moleculares (p. ex., PCR) pode ser útil na definição da origem do adenocarcinoma (endometrial *versus* endocervical), uma vez que o HPV é raramente detectado em adenocarcinomas de origem endometrial.

A investigação de síndrome de Lynch também pode ser realizada por métodos moleculares (PCR para instabilidade de microssatélites).

IX.3 Componente de carcinoma seroso papilífero

Mesmo que o componente de carcinoma seroso papilífero seja inferior a 10%, este deve ser mencionado, em razão do comportamento mais agressivo.

IX.4 É importante procurar diferenciar invasão miometrial de envolvimento de foco de adenomiose pelo carcinoma.

Bibliografia

Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. Adv Anat Pathol 2011; 18:415-37.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC cancer staging handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Folken AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. Histopathology 2013; 62:2-30.

Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staiging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. Histopathology 2013; 62:176-202.

Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6. ed. New York: Springer, 2011.

Matias-Guiu X, Oliva E. Pathology of the endometrium. Seminars in Diagnostic Pathology 2010; 27(4):197-311.

Rosai J. Appendix E. Guidelines for handling of most common and important surgical specimens. In: Rosai J (ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10. ed. Philadelphia: Mosby, 2011.

Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind CH (eds.). UICC TNM classification of malignant tumours. 7. ed. New York: Wiley-Liss, 2009.

Tavassoli FA, Devilee P (eds.). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of the breast and female genital organs. Lyon: IARC, 2003.

-Manual de Laudos.indb 429 22/10/13 2:12 PM

25

CARCINOMAS DO COLO UTERINO

Liliana de Angelo Andrade
Sheila Cristina Lordelo Wludarski

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C53 Neoplasia maligna do colo útero, sem outras especificações (SOE)
CD53.0 Endocérvix
CD53.1 Ectocérvix
CD53.8 Lesão invasiva do colo do útero
CD53.9 Colo do útero, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Estudo citológico

☐ Não realizado
☐ Realizado. Diagnóstico _____
Data _____/_____/_____

II.2 Estudo biomolecular (pesquisa para papilomavírus humano [HPV])

☐ Não realizado
☐ Sim (especificar) _____

II.3 Tratamento prévio

☐ Não
☐ Sim (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 430 22/10/13 2:12 PM

II.4 Colo tumoral

☐ Não ☐ Sim

II.5 Hidronefrose

II.6 Exclusão renal

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Biópsia

III.2 Cone por alça (Leep)

III.3 Cone por alça (Leep) acompanhado de fragmento de reforço de canal endocervical

III.4 Cone a frio

III.5 Amputação de colo

III.6 Histerectomia simples

III.7 Histerectomia associada a

☐ Salpingectomia bilateral
☐ Salpingectomia direita
☐ Salpingectomia esquerda
☐ Ooforectomia bilateral
☐ Ooforectomia direita
☐ Ooforectomia esquerda
☐ Exenteração pélvica
☐ Outro (especificar procedimento) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Exame macroscópico do cone de colo do útero

O espécime mais comum em patologia cervical é a peça de conização, tanto por alça como a frio. O exame de todo o cone é fundamental para definir o diagnóstico e para orientar a conduta do cirurgião, podendo ser o tratamento definitivo.

IV.1.1 Fixação do espécime

IV.1.2 Dimensões do espécime: medidas do cone _____ × _____ ***cm de base e*** _____ ***cm de altura***

-Manual de Laudos.indb 431 22/10/13 2:12 PM

IV.1.3 Peso do espécime_____ g

IV.1.4 Forma do espécime _____

Nota: Se houver mais um fragmento correspondente ao reforço de canal, deve ser medido e orientado quanto à topografia das margens (cranial ou distal).

IV.1.5 Tumor

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Único
- ☐ Múltiplos
- ☐ Maior dimensão _____ cm
- ☐ Padrão
  - ☐ Ulcerado
  - ☐ Exofítico
  - ☐ Plano
  - ☐ Outro (especificar) _____

IV.1.6 Processamento macroscópico do cone

Existem várias formas de processamento da peça de conização. Alguns são recebidos fechados e outros abertos ou estendidos. Frequentemente estão marcados com fio cirúrgico a 12 horas, para orientação da secção.

Antes de cortar a peça, as margens endocervicais e ectocervicais devem ser pintadas em cores diferentes (p. ex., margem endocervical pintada com tinta nanquim azul e margem ectocervical com tinta preta).

IV.1.6.1. Corte do cone em secções radiais

É o método mais comum, partindo do orifício externo ou do centro do cone e cortando em fragmentos radiais, orientados de acordo com os ponteiros do relógio. A espessura de cada fragmento é de cerca de 3 mm e cada cone resulta em 12 fragmentos em média. Os fragmentos podem ser agrupados em quatro quadrantes, como os do relógio (Q1, Q2, Q3, Q4), o que facilita a correlação das imagens colposcópicas com o diagnóstico histológico (Figura 1).

IV.1.6.2. Corte do cone em secções paralelas

Pode ser feito quando a peça é recebida a fresco e marcada com fio a 12 horas, local em que será cortado e aberto. O espécime deve ser estendido e as pontas fixadas com alfinetes em uma superfície plana, como uma lâmina de cortiça ou papelão (Figura 2). Deixar a peça fixando em solução de formalina, com a superfície endocervical voltada para cima, por pelo menos 3 horas antes de recortar. Depois de fixado, pintar as margens de ressecção endocervicais e ectocervicais em cores diferentes, e fazer os cortes paralelos no sentido anteroposterior, de tal forma que toda a mucosa seja representada. Quando o cone é recebido já fixado, é mais difícil estendê-lo para esse tipo de corte.

-Manual de Laudos.indb 432 22/10/13 2:12 PM

Figura 1 Recorte radial do cone: espécime é dividido em quatro quadrantes (Q1, Q2, Q3, Q4), como o mostrador de um relógio.

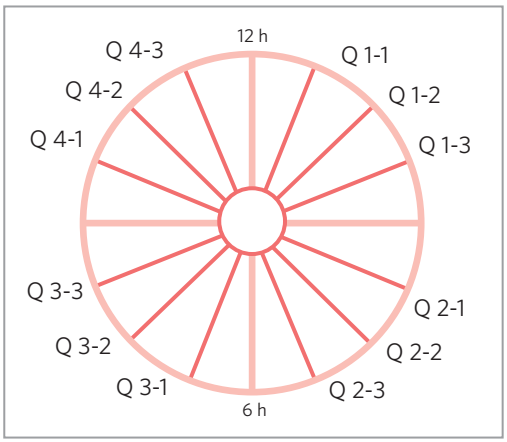
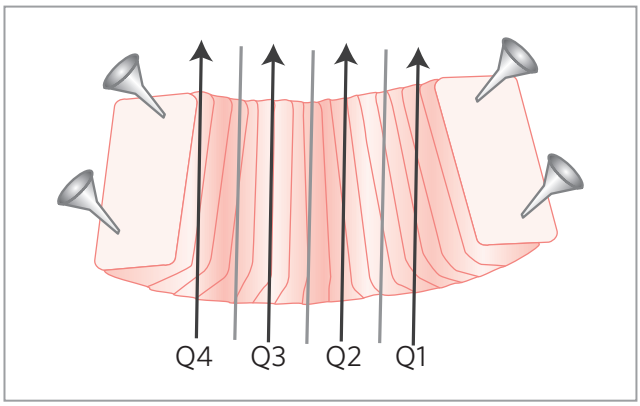


Figura 2 Recortes paralelos do cone: a peça é aberta às 12 h, estendida e fixada com alfinetes em superfície plana.



IV.1.6.3. Os cones por alça podem ser enviados fragmentados, o que dificulta a avaliação das margens

Os fragmentos devem ser examinados com cuidado na tentativa de fornecer a melhor informação possível; porém, devem ficar registradas na descrição macroscópica as dificuldades encontradas no reconhecimento das margens.

IV.2 Exame macroscópico de histerectomia por neoplasia de colo do útero

IV.2.1 Medidas do espécime _____ × _____ × _____ ***cm***

-Manual de Laudos.indb 433 22/10/13 2:12 PM

IV.2.2 Manguito vaginal mede _____ cm

IV.2.3 Peso (histerectomia) _____ g

IV.2.4 Forma do colo _____

IV.2.5 Tumor

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Único
- ☐ Múltiplos
- ☐ Maior dimensão _____ cm
- ☐ Padrão
  - ☐ Ulcerado
  - ☐ Exofítico
  - ☐ Plano
  - ☐ Outro (especificar) _____

IV.2.6 Medidas do tumor _____ × _____ × _____ cm

IV.2.7 Profundidade máxima de invasão à macroscopia _____ mm

IV.2.8 Localização do tumor

- ☐ Esquerda
- ☐ Direita
- ☐ Anterior
- ☐ Posterior
- ☐ Ectocérvix
- ☐ Endocérvix
- ☐ Junção escamocolunar (JEC)
- ☐ Lesão polipoide

IV.2.9 Margem de ressecção macroscopicamente livre

IV.2.10 Distância do tumor à margem mais próxima _____ mm

IV.2.11 Margem de ressecção macroscopicamente comprometida pelo tumor

IV.2.12 Extensão do tumor a outras estruturas

- ☐ Útero
  - ☐ Istmo
  - ☐ Endométrio
  - ☐ Miométrio
- ☐ Terço proximal da vagina
- ☐ Terço distal da vagina
- ☐ Paramétrio direito
- ☐ Paramétrio esquerdo

IV.2.13 Gânglios linfáticos (LN) enviados em grupos separados conforme as cadeias

- ☐ Não identificados macroscopicamente
- ☐ Paracervical direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede _____ cm; o menor mede _____ cm
- ☐ Parametrial direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede _____ cm; o menor mede _____ cm
- ☐ Obturadora direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede _____ cm; o menor mede _____ cm
- ☐ Ilíaca interna direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede _____ cm; o menor mede _____ cm

-Manual de Laudos.indb 434 22/10/13 2:12 PM

- ☐ Ilíaca externa direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede _____ cm; o menor mede _____ cm
- ☐ Ilíaca comum direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede _____ cm; o menor mede _____ cm
- ☐ Pré-sacral: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede _____ cm; o menor mede _____ cm
- ☐ Sacral: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede _____ cm; o menor mede _____ cm
- ☐ Outra (especificar) _____; medidas dos LN _____

IV.2.14 Processamento macroscópico da histerectomia

A histerectomia por carcinoma de colo do útero pode incluir o segmento superior da vagina ou o manguito vaginal.

Antes de recortar a peça, deve-se pintar com tinta nanquim a margem de ressecção ectocervical ou o manguito vaginal, se for o caso. Toda a margem de ressecção deve ser estudada histologicamente.

Retirar os paramétrios direito e esquerdo, identificando-os e incluindo-os na totalidade.

Se o diagnóstico anterior à histerectomia foi neoplasia intraepitelial cervical (NIC) ou carcinoma microinvasor, não deve existir lesão tumoral no colo do útero à macroscopia e todo o colo deve ser encaminhado para o exame histológico. Deve ser feita a amputação do colo e a ressecção de toda a peça, de maneira semelhante à realizada na conização.

Se existir lesão tumoral visível macroscopicamente no colo do útero, deve ser medida nos maiores eixos e amostrado um ou mais fragmentos dessa área em toda a espessura para exame microscópico. Além disso, devem ser representados um fragmento de cada quadrante do colo, um fragmento da transição colo-corpo do útero (istmo), um do endométrio e fragmentos de outras alterações concomitantes.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

V.1.1 Neoplasia escamosa

- ☐ NIC
  - ☐ De grau 1, NIC 1 ou displasia leve (ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; o termo displasia leve atualmente é pouco usado)
  - ☐ De grau 2, NIC 2 ou displasia moderada (ou lesão intraepitelial escamosa de alto grau; o termo displasia moderada atualmente é pouco usado)
  - ☐ De grau 3, NIC 3 ou displasia grave/carcinoma *in situ* (ou lesão escamosa de alto grau; o termo displasia grave atualmente é pouco usado)

-Manual de Laudos.indb 435 22/10/13 2:12 PM

- ☐ Carcinoma escamoso microinvasor
  Figo Ia1 ou Ia2 (com as medidas de profundidade e extensão lateral máximas)
- ☐ Carcinoma escamoso, SOE
  - ☐ Queratinizante
  - ☐ Não queratinizante
  - ☐ Basaloide
  - ☐ Condilomatoso
  - ☐ Verrucoso
  - ☐ Papilífero
  - ☐ Tipo linfoepitelioma
  - ☐ Escamotransicional (ou escamoso papilífero)

V.1.2 Neoplasia glandular

- ☐ Adenocarcinoma *in situ*
- ☐ Adenocarcinoma microinvasor
  Figo Ia1 e Ia2 (com medidas de profundidade e extensão lateral máximas)
- ☐ Adenocarcinoma
  - ☐ Adenocarcinoma mucinoso
    - ☐ Endocervical
    - ☐ Intestinal
    - ☐ Anel de sinete
    - ☐ Desvio mínimo
    - ☐ Viloglandular
  - ☐ Adenocarcinoma endometrioide
  - ☐ Adenocarcinoma de células claras
  - ☐ Adenocarcinoma seroso
  - ☐ Adenocarcinoma mesonéfrico

V.1.3 Outros tumores epiteliais

- ☐ Carcinoma adenoescamoso
  - ☐ Variante tipo *glassy-cell*
- ☐ Carcinoma adenoide cístico
- ☐ Carcinoma adenoide basal
- ☐ Tumores neuroendócrinos
  - ☐ Carcinoide
  - ☐ Carcinoide atípico
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- ☐ Carcinoma indiferenciado

-Manual de Laudos.indb 436 22/10/13 2:12 PM

V.2 Grau histológico

Uma grande variedade de sistemas de graduação, incluindo alguns que avaliam apenas o grau da diferenciação tumoral e outros que, além disso, avaliam a margem do tumor, a extensão do processo inflamatório e a invasão vascular, tem sido utilizada para os carcinomas escamosos do colo do útero. Entretanto, não há um consenso da literatura de que esses sistemas sejam reproduzíveis ou que apresentem alguma informação prognóstica importante. Atualmente, a graduação é considerada opcional.

V.2.1 Para os carcinomas escamosos invasivos (classificação sugerida)

- ☐ GX – O carcinoma não pode ser graduado
- ☐ G1 – Carcinoma bem diferenciado
- ☐ G2 – Carcinoma moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Carcinoma pouco diferenciado

V.2.2 Para os adenocarcinomas, a classificação sugerida leva em conta a arquitetura do tumor (áreas glandulares, papilíferas e sólidas) e os aspectos nucleares

- ☐ G1 – Adenocarcinoma com pequeno componente de padrão sólido (até 5% da neoplasia) e moderada atipia nuclear
- ☐ G2 – Adenocarcinoma intermediário entre os graus 1 e 3
- ☐ G3 – Adenocarcinoma de padrão sólido predominante (mais de 50% da neoplasia), com intensa atipia nuclear

Nota: Tumores sem diferenciação são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como carcinomas indiferenciados.

V.3 Outras alterações

- ☐ Ausência de neoplasia residual
- ☐ Alterações actínicas
- ☐ Outra(s) (especificar) _____

V.4 Profundidade de invasão

Distância entre a superfície e a margem profunda do tumor _____ mm

V.5 Invasão vascular

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.6 Número de gânglios linfáticos acometidos entre os dissecados em cada cadeia

_____

-Manual de Laudos.indb 437 22/10/13 2:12 PM

VI. Diagnóstico final (exemplos)

VI.1 Produto de conização

Carcinoma epidermoide microinvasivo (WHO, 2003), estádio Ia1, com profundidade máxima de invasão de 3 mm e extensão lateral máxima de 4 mm. Presença de neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 e 3 (NIC 2 e 3) associadas. Ausência de invasão angiolinfática. Margens cirúrgicas da ressecção do ectocérvix e do endocérvix livres de comprometimento neoplásico.

VI.2 Produto de histerectomia

Carcinoma epidermoide (WHO, 2003), moderadamente diferenciado (grau histológico 2), com extensão para o terço proximal da vagina e parede miometral à direita, infiltrando 8 mm em profundidade da espessura da parede cervical. Presença de múltiplos focos de invasão angiolinfática. Margens cirúrgicas de ressecção livres de comprometimento neoplásico. Ausência de metástase em 9 linfonodos dissecados.

Estádio patológico: pT3a, N0 (pTNM). Estádio Figo: IIIA.

Notas importantes

- O laudo da peça de conização deve conter o diagnóstico da lesão principal, as lesões associadas, as duas medidas do carcinoma microinvasor (estádio Ia1 ou Ia2), no fragmento em que a lesão for maior, relatando a profundidade máxima de invasão e a extensão lateral máxima (em mm). Os êmbolos carcinomatosos são descritos como presentes, ausentes ou não determinados; a descrição das margens cirúrgicas do ectocérvice e do endocérvice podem ser: (a) indeterminadas (por artefatos com o cautério ou falta de epitélio); (b) livres de atipias; (c) comprometidas com lesão de tipo: NIC 1, NIC 2, NIC 3, carcinoma; (d) exíguas ou próximas com a medida da distância da lesão à margem de ressecção em mm; descrever as lesões do material do reforço de canal.
- O laudo da histerectomia deve conter, além dos dados semelhantes à peça de conização, a quantidade total de linfonodos ressecados e a quantidade de linfonodos comprometidos por metástase. Se o tumor invade o corpo do útero, deve ser feito o diagnóstico diferencial entre carcinoma primário do colo ou do corpo do útero.

VII. Estádios TNM e Figo

Pelo TNM, a designação *T* refere-se ao tumor primário, não tratado e a letra *p* significa classificação patológica, baseada nas descrições macroscópica e microscópica da lesão (pTNM). A designação *cTNM* corresponde à classificação clínica do tumor, antes da cirurgia, ou quando a classificação patológica não for possível.

-Manual de Laudos.indb 438 22/10/13 2:12 PM

O código *pN* refere-se aos linfonodos removidos para a avaliação de metástases; *pM* sempre implica exame histológico de lesões a distância para comprovação de metástases.

VII.1 Estadiamento clínico dos carcinomas de colo do útero

VII.1.1 Tumores primários (pT) – sistema de estádio pTNM e Figo

Tabela 1 Estadiamento clínico dos tumores primários do colo uterino.

pTNM	Figo	Descrição
pTX	(--)	O tumor primário não pode ser avaliado
pT0	(--)	Não há evidência de tumor primário
pTis	(--)	Carcinoma *in situ*
pT1	I	Tumor confinado ao colo do útero
pT1a	IA	Carcinoma microinvasivo, diagnosticado somente pelo exame microscópio. Não deve haver lesão tumoral macroscópica. São conceituadas as medidas de profundidade máxima de invasão estromal de até 5 mm (medida a partir da base do epitélio) e extensão horizontal máxima de até 7 mm*
pT1a1	IA1	Profundidade máxima de invasão estromal de até 3 mm e extensão horizontal de até 7 mm
pT1a2	IA2	Profundidade máxima de invasão estromal > 3 mm e ≤ 5 mm; extensão horizontal máxima de até 7 mm**
pT1b	IB	Lesão clinicamente visível restrita ao colo do útero ou lesão microscópica maior do que pT1a2/IA2
pT1b1	IB1	Lesão clinicamente visível ≤ 4 cm em sua maior dimensão
pT1b2	IB2	Lesão clinicamente visível > 4 cm em sua maior dimensão
pT2	II	Carcinoma invasor além do útero sem comprometimento da parede pélvica ou do terço inferior da vagina
pT2a	IIA	Tumor sem invasão dos paramétrios
pT2a1	IIA1	Lesão clinicamente visível medindo ≤ 4 cm em sua maior dimensão
pT2a2	IIA2	Lesão clinicamente visível > 4 cm em sua maior dimensão
pT2b	IIB	Tumor com invasão parametrial

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 439 22/10/13 2:12 PM

Tabela 1 Estadiamento clínico dos tumores primários do colo uterino. (*continuação*)

pTNM	Figo	Descrição
pT3	III	O tumor se estende à parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante
pT3a	IIIA	O tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
pT3b	IIIB	O tumor se estende à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante
pT4	IVA	O tumor invade a mucosa da bexiga ou do reto e/ou se estende além da pelve verdadeira***
M1	IVB	Metástases a distância

* **Nota 1:** Toda lesão visível macroscopicamente, mesmo que com invasão superficial, deve ser considerada como pT1b/estádio 1B.

** **Nota 2:** Nos carcinomas microinvasivos, a profundidade da invasão dos carcinomas escamosos é medida da membrana basal do epitélio até o ponto mais profundo de invasão no estroma. A atual classificação da Figo não faz diferença no conceito de microinvasão para os carcinomas escamosos ou adenocarcinomas. No entanto, nos adenocarcinomas endocervicais, a microinvasão é mais difícil de ser avaliada e, de forma prática, a espessura de toda a lesão é medida para obter o valor da profundidade máxima de invasão (mede-se a partir da membrana basal do epitélio de superfície até o ponto mais profundo da invasão). Pela classificação da Figo, a presença de êmbolos carcinomatosos, venosos ou linfáticos, não deve alterar o estádio de microinvasor.

*** **Nota 3:** A presença de edema bolhoso não é evidência suficiente para a classificação do tumor como estádio IV. A lesão deve ser confirmada por biópsia.

VII.1.2 Linfonodos regionais (pN*) – sistema de estádio pTNM

- ☐ pNX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástase nos linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Presença de metástase nos linfonodos regionais

* **Nota:** Os linfonodos regionais incluem os gânglios linfáticos: paracervical, parametrial, obturador (ou hipogástrico); ilíacos comum, interno e externo; pré-sacral e sacral. As metástases para outros linfonodos não regionais são classificadas como metástase a distância.

-Manual de Laudos.indb 440 22/10/13 2:12 PM

VII.1.3 Metástases a distância (pM) – sistema de estádio pTNM

☐ M0 – Ausência de metástase

☐ M1 – Metástase a distância (incluindo disseminação peritoneal, envolvimento de linfonodos supraclaviculares mediastinais, para-aórticos, pulmonares, hepático ou ósseo)*

*** Nota:** Os tumores com metástases a distância são classificados pela Figo como estádio IVB.

VII.2 Grupos prognósticos (TNM/Figo, 2008)

Tabela 2 Grupos prognósticos dos carcinomas do colo uterino.

Figo	T	N	M
IA	T1a	Qualquer N*	M0
IA1	T1a1	Qualquer N	M0
IA2	T1a2	Qualquer N	M0
IB	T1b	Qualquer N	M0
IB1	T1b1	Qualquer N	M0
IB2	T1b2	Qualquer N	M0
IIA	T2a	Qualquer N	M0
IIB	T2b	Qualquer N	M0
III	T3	Qualquer N	M0
IIIA	T3a	Qualquer N	M0
IIIB	T1	Qualquer N	M0
	T2	Qualquer N	M0
	T3a	Qualquer N	M0
	T3b	Qualquer N	M0
IVA	T4	Qualquer N	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

* Nota: O comprometimento linfonodal não afeta o estádio.

VIII. Considerações gerais

O carcinoma de colo do útero é o segundo tipo mais comum de câncer em mulheres no mundo. A infecção pelo HPV, por via sexual, é o fator etiológico mais importante no desenvolvimento deste carcinoma. Os dois tipos histológi-

-Manual de Laudos.indb 441 22/10/13 2:12 PM

cos mais frequentes do colo do útero são o carcinoma escamoso (80%) seguido pelo adenocarcinoma.

VIII.1 Estudo imuno-histoquímico

O diagnóstico do carcinoma escamoso normalmente é feito somente com base na morfologia; entretanto, nos casos pouco diferenciados, pode-se realizar o exame imuno-histoquímico. Nessa situação, o marcador mais indicado é a proteína P63 (p63), que tem expressão forte em padrão difuso em cerca de 97% dos carcinomas escamosos e é negativa nos adenocarcinomas.

Outro marcador imuno-histoquímico importante é o p16 (INK4a), estudado por Sano et al. (1998), que demonstraram expressão intensa e difusa da proteína p16 (INK4a) em todas as lesões pré-neoplásicas, bem como infecção com os subtipos de HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 52 e 58) e em todos os carcinomas invasivos do colo do útero. As lesões associadas com HPV de baixo risco (6 e 11), incluindo condiloma acuminado e NIC1, demonstraram imunorreação fraca e focal para o p16 (INK4a).

VIII.2 Patologia molecular

O HPV é um vírus da família *Papillomaviridae,* englobando cerca de 200 tipos diferentes que são classificados em vírus de baixo e alto riscos para o câncer. Os principais HPV de alto risco, com maior probabilidade de provocar lesões persistentes e associadas às lesões pré-cancerosas, são os tipos 16, 18, 31, 33, 45 e 58. Os HPV dos tipos 6 e 11 são considerados de baixo risco oncogênico, sendo frequentemente encontrados nas verrugas genitais. A identificação do HPV é muito importante nos estudos sobre a oncogênese no colo do útero, visto que em mais de 90% dos carcinomas escamosos existe a infecção crônica pelo vírus. A pesquisa do HPV nas lesões, assim como sua tipagem, pode ser realizada por exames laboratoriais de diagnóstico molecular, como o teste de captura híbrida e o PCR.

Bibliografia

Cole L, Stoler MH. Issues and inconsistencies in the revised gynecologic staging systems. Sem Diagn Pathol 2012; 29(3):167-73.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA (eds.). AJCC Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2009.

Mc Cluggage WG. Endocervical glandular lesions: controversial aspects and ancillary techniques. J Clin Pathol 2003; 56:164-73.

Mutch DG. The new Figo staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. Gyn Oncol 2009; 115:325-28.

-Manual de Laudos.indb 442 22/10/13 2:12 PM

Rosai J. Appendix D – Standardized surgical pathology reporting for major tumor types. In: Rosai J (ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. Philadelphia: Mosby, 2011. p.2574-77.

Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of P16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. Am J Pathol 1998; 153(6):1741-8.

Tavassoli FA, Devilee P (eds.). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of the breast and female genital organs. Lyon: IARC, 2003.

Zheng W, Robboy S. Cervical squamous cell carcinoma. In: Robboy SJ (ed.). Robboy's pathology of the female reproductive tract. London: Churchill Livingstone, 2009.

-Manual de Laudos.indb 443 22/10/13 2:12 PM

26

NEOPLASIAS DA VULVA E DA VAGINA

Gustavo Rubino de Azevedo Focchi
Thais Heinke

Informes clínicos importantes

Histórico de lesões locais e/ou em outros sítios do trato (ano)genital (inferior), gastrointestinal e urinário, de imunossupressão e tratamento recente e/ou pregresso (medicações tópicas ou sistêmicas, métodos destrutivos locais, cirurgias, radioterapia e quimioterapia ou outros). Mais especificamente no caso de lesões vaginais, histórico de neoplasia cervical (uterina) ou vulvar, de exposição *in utero* ao dietilestilbestrol (DES) e anormalidades colposcópicas cervicovaginais associadas e de neoplasia de trato genital superior e gastrointestinal. Resultados de exames anatomopatológicos e/ou de punções aspirativas prévias. Detalhes relacionados ao(s) procedimento(s) e ao(s) espécime(s) cirúrgico(s) obtido(s), idealmente pelo fornecimento de diagrama indicando o sítio da(s) biópsia(s) e cirurgia(s) realizadas(s) e utilização de marcadores/suturas para indicação do local de biópsia prévia (quando não macroscopicamente evidente no espécime cirúrgico excisional) e para orientação anatômica em espécimes cirúrgicos mais complexos.

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C51.0 Grande lábio
C51.1 Pequeno lábio
C51.2 Clitóris
C51.8 Lesão com envolvimento de mais de uma região anatômica vulvar
C51.9 Vulva, SOE
C52.9 Vagina, SOE

-Manual de Laudos.indb 444 22/10/13 2:12 PM

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Exame macroscópico

III.1 Vulva

Espécime/procedimento

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Excisão
  - ☐ Local
  - ☐ Ampla
- ☐ Vulvectomia
  - ☐ Parcial
  - ☐ Radical
  - ☐ Direita
  - ☐ Profunda
  - ☐ Esquerda
  - ☐ Superficial
  - ☐ Total
- ☐ Não especificado
- ☐ Outro (especificar) _____

Medidas do espécime _____ × _____ × _____ cm

Lesão(ões)

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Única
- ☐ Múltiplas (especificar margens, outras lesões e incluir separadamente)
- ☐ Unifocalidade ou multifocalidade não pode ser determinada
- ☐ Não especificada
- ☐ Outra (especificar) _____

Localização da lesão

- ☐ Hemivulva direita
  - ☐ Grande lábio
  - ☐ Pequeno lábio
- ☐ Hemivulva esquerda
  - ☐ Grande lábio
  - ☐ Pequeno lábio
- ☐ Clitóris
  - ☐ Cruza a linha média
  - ☐ Não especificada
  - ☐ Outra (especificar) _____

Padrão

- ☐ Exofítico
- ☐ Ulcerado

-Manual de Laudos.indb 445 22/10/13 2:12 PM

☐ Plano
☐ Outro (especificar) _____

Maior dimensão da lesão _____ cm

Outras medidas _____ × _____ cm

Linfonodo(s): localização e número de estruturas identificadas ao exame macroscópico

☐ Inguinais
- ☐ Estruturas identificadas
  - ☐ À direita
  - ☐ À esquerda

☐ Femorais
- ☐ Estruturas identificadas
  - ☐ À direita
  - ☐ À esquerda

☐ Pélvicos
- ☐ Estruturas identificadas
  - ☐ À direita
  - ☐ À esquerda

☐ Sentinela(s)
- ☐ Estruturas identificadas

☐ Não especificados
☐ Não enviados
☐ Não identificados ao exame macroscópico
☐ Outros (especificar) _____

III.2 Vagina

Espécime/procedimento

☐ Biópsia
- ☐ Incisional
- ☐ Excisional

☐ Colpectomia
- ☐ Parcial
- ☐ Radical

☐ Não especificado
☐ Outro (especificar) _____

Medidas do espécime _____ × _____ × _____ cm

Lesão(ões)

☐ Não identificável macroscopicamente
☐ Única
☐ Múltiplas (especificar margens, outras lesões e incluir separadamente)
☐ Unifocalidade ou multifocalidade não pode ser determinada
☐ Não especificada
☐ Outra(s) (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 446 22/10/13 2:12 PM

Localização da lesão

☐ Terço

☐ Superior ☐ Médio ☐ Inferior

☐ Parede

☐ Anterior ☐ Lateral ☐ Esquerda

☐ Posterior ☐ Direita

☐ Circunferencial

☐ Não especificada

☐ Outra (especificar) _____

Maior dimensão da lesão _____ cm

Outras medidas _____ × _____ cm

Linfonodo(s): localização e número de estruturas identificadas ao exame macroscópico

☐ Inguinais

☐ Estruturas identificadas ☐ À direita ☐ À esquerda

☐ Femorais

☐ Estruturas identificadas ☐ À direita ☐ À esquerda

☐ Pélvicos

☐ Estruturas identificadas ☐ À direita ☐ À esquerda

☐ Não especificados

☐ Não enviados

☐ Não identificados ao exame macroscópico

☐ Outros (especificar)_____

IV. Exame microscópico

Deve informar: diagnóstico microscópico, extensão, tipo histológico e grau de diferenciação da neoplasia (se invasiva), dimensões, localização, profundidade máxima de invasão (ou, alternativamente, espessura tumoral), presença ou ausência de invasão linfovascular, relação com estruturas adjacentes, número, localização e estado dos linfonodos (se enviados), estado das margens de ressecção cirúrgica e eventuais lesões associadas.

O carcinoma espinocelular é o tipo histológico mais frequente em vulva e vagina. Aproximadamente 10% dos carcinomas da vagina são adenocarcinomas.

-Manual de Laudos.indb 447 22/10/13 2:12 PM

IV.1 Vulva

IV.1.1 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma espinocelular
  - ☐ Queratinizante*
  - ☐ Não queratinizante
  - ☐ Basaloide*
  - ☐ Condilomatoso*
  - ☐ Verrucoso
  - ☐ Queratoacantoma-símile
  - ☐ Variante com células gigantes
  - ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Carcinoma basocelular
- ☐ Tumores glandulares
  - ☐ Doença de Paget
  - ☐ Adenocarcinoma de tipo glândula mamária
  - ☐ Adenocarcinoma de glândulas de Skene
  - ☐ Tumor maligno de glândula sudorípara
- ☐ Tumores da glândula de Bartholin
  - ☐ Adenocarcinoma
  - ☐ Carcinoma espinocelular
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso
  - ☐ Carcinoma de células transicionais
  - ☐ Carcinoma de pequenas células
- ☐ Outros (especificar) _____
- ☐ Carcinoma, tipo não pode ser determinado

*** Nota:** A patogênese do carcinoma espinocelular vulvar pode ocorrer por duas diferentes vias, que podem exibir sobreposição. Os carcinomas basaloide e condilomatoso geralmente estão associados à neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) do tipo usual ou clássico (HPV de alto risco oncogênico) e à neoplasia do trato genital inferior multifocal; acometem pacientes mais jovens, são mais frequentemente multifocais e estão mais raramente associados à "distrofia vulvar" (ver VI.5), sendo, em geral, positivos para p16 e negativos para p53 ao estudo imuno-histoquímico. Já os carcinomas queratinizantes, os mais comuns (aproximadamente 80% dos casos), são bem diferenciados, estão mais frequentemente associados a líquen escleroso ("distrofia vulvar") e NIV do tipo diferenciado e acometem pacientes mais idosas, sendo em geral negativos para p16 (ou focalmente positivos na interface com o estroma) e mais frequentemente positivos para p53 ao estudo imuno-histoquímico.

-Manual de Laudos.indb 448 22/10/13 2:12 PM

IV.1.2 Grau histológico: podem ser utilizados os sistemas de graduação

Sistema de graduação de Broders

- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado

Gynecology Oncology Group (GOG) (recomendável)

- ☐ Grau 1 – Ausência de células indiferenciadas*
- ☐ Grau 2 – Não mais de 50% de células indiferenciadas
- ☐ Grau 3 – Mais de 50% e menos de 100% de células indiferenciadas
- ☐ Grau 4 – Totalmente composto por células indiferenciadas
- ☐ Não aplicável
- ☐ Grau X – Não avaliável
- ☐ Outro (especificar) _____

*** Nota:** Células indiferenciadas: pequenas, com citoplasma escasso mostrando pouca ou nenhuma diferenciação e infiltrando o estroma em cordões alongados ou em pequenos agrupamentos.

Tamanho da lesão _____ × _____ × _____ cm. Maior dimensão _____ cm

Profundidade de invasão _____ mm (ou alternativamente espessura tumoral mm) (ver esquema em VI.9)

Borda tumoral (padrão de invasão)

- ☐ Expansiva
- ☐ Infiltrativa

Extensão microscópica do tumor

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável
- ☐ Vagina
  - ☐ Terço inferior
  - ☐ Dois terços superiores
- ☐ Uretra
  - ☐ Terço inferior
  - ☐ Dois terços superiores
- ☐ Bexiga
  - ☐ Parede
  - ☐ Mucosa
- ☐ Reto
  - ☐ Parede
  - ☐ Mucosa
- ☐ Osso pélvico
- ☐ Ânus

Invasão linfovascular

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não detectada
- ☐ Sanguínea
- ☐ Linfática

-Manual de Laudos.indb 449 22/10/13 2:12 PM

Margem(ns)

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável(is)
- ☐ Livre(s)
- ☐ Distância da margem mais próxima _____ mm
- ☐ Comprometida(s) _____ (especificar qual margem e por qual lesão – *in situ* ou invasiva)

Linfonodos inguinofemorais

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável(is)
- ☐ Ausência de neoplasia em _____ linfonodos identificados (_____/_____)
- ☐ Metástase em _____ de _____ linfonodos identificados (_____/_____)
  - ☐ Número de linfonodos com metástase(s) menor(es) do que 5 mm (_____)
  - ☐ Número de linfonodos com metástase(s) de 5 mm ou mais (_____)

Extensão extracapsular linfonodal

- ☐ Presente
- ☐ Não identificada

Lateralidade dos linfonodos envolvidos

- ☐ Unilateral
- ☐ Bilateral

Linfonodos inguinofemorais fixos ou ulcerados

- ☐ Presentes
- ☐ Não identificados

Linfonodos pélvicos

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável
- ☐ Ausência de neoplasia em _____ linfonodos identificados (_____/_____)
- ☐ Metástase em _____ de _____ linfonodos identificados (_____/_____)

Lesões associadas

- ☐ Neoplasia intraepitelial (especificar subtipo e grau) _____
  - ☐ Com envolvimento anexial
- ☐ Condiloma acuminado
- ☐ Líquen escleroso
- ☐ Líquen simples crônico (hiperplasia de células escamosas) (ver VI.5)
- ☐ Outra(s) (líquen plano, etc.)_____
- ☐ Não identificadas

IV.2 Vagina

IV.2.1 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma espinocelular
  - ☐ Queratinizante
  - ☐ Não queratinizante

-Manual de Laudos.indb 450 22/10/13 2:12 PM

- ☐ Basaloide
- ☐ Condilomatoso
- ☐ Verrucoso
- ☐ SOE

☐ Adenocarcinoma

- ☐ De células claras
- ☐ Mucinoso
- ☐ Endometrioide
- ☐ Mesonéfrico
- ☐ De tipo intestinal
- ☐ SOE

☐ Carcinoma adenoescamoso

☐ Carcinoma indiferenciado

☐ Outro (especificar) _____

IV.2.2 Grau histólogico

☐ Grau 1 – Bem

☐ Grau 2 – Moderado

☐ Grau 3 – Pouco diferenciado

☐ Grau 4 – Indiferenciado

☐ Não aplicável

☐ Grau X – Não avaliável

☐ Outro (especificar) _____

Tamanho da lesão _____ × _____ × _____ cm

Maior dimensão _____ cm

Profundidade de invasão _____ mm

Extensão microscópica do tumor

☐ Não aplicável

☐ Não avaliável

☐ Invasão estromal vaginal

☐ Invasão muscular vaginal

☐ Bexiga

- ☐ Parede
- ☐ Mucosa

☐ Reto

- ☐ Parede
- ☐ Mucosa

☐ Parede pélvica

☐ Tecidos paravaginais

Invasão linfovascular

☐ Não detectada

☐ Sanguínea ☐ Linfática

Margem(ns)

☐ Não aplicável(is)

☐ Não avaliável(is)

-Manual de Laudos.indb 451 22/10/13 2:12 PM

☐ Livre(s)
☐ Distância da margem mais próxima _____ mm
☐ Comprometida(s) (especificar qual margem e por qual lesão – *in situ* ou invasiva) _____

Linfonodos inguinofemorais
☐ Não aplicáveis
☐ Não avaliáveis
☐ Ausência de neoplasia em _____ linfonodos identificados (_____/_____)
☐ Metástase em _____ de _____ linfonodos identificados (_____/_____)

Extensão extracapsular linfonodal
☐ Presente ☐ Não identificada

Linfonodos inguinofemorais fixos ou ulcerados
☐ Presentes ☐ Não identificados

Linfonodos pélvicos
☐ Não aplicável
☐ Não avaliáveis
☐ Ausência de neoplasia em _____ linfonodos identificados (_____/_____)
☐ Metástase em _____ de _____ linfonodos identificados (_____/_____)

Lesões associadas
☐ Neoplasia intraepitelial (especificar) _____
☐ Condiloma acuminado
☐ Adenose atípica
☐ Adenocarcinoma *in situ*
☐ Outras (especificar) _____
☐ Não identificadas

V. Diagnóstico final (exemplo)

- Produto de vulvectomia radical com linfadenectomia inguinofemoral bilateral.
- Carcinoma espinocelular bem diferenciado, de grandes células, queratinizante, exofítico, medindo 2,6 × 1,4 × 1,3 cm, localizado em grande lábio esquerdo, com profundidade máxima de invasão de 3 mm.
- Invasão linfovascular não detectada.
- Margens de ressecção cirúrgica cutânea, vaginal e profunda livres de acometimento neoplásico.
- Ausência de metástase nos 8 linfonodos inguinofemorais dissecados (4 à direita e 4 à esquerda).
- Presença de neoplasia intraepitelial vulvar do tipo diferenciado (NIV-d), adjacente à lesão.

-Manual de Laudos.indb 452 22/10/13 2:12 PM

- Presença de líquen escleroso, distante da lesão. Estadiamento patológico: pT1b pN0; Figo IB.

VI. Comentários

VI.1 Classificação Figo e TNM dos carcinomas de vulva

Figo (2009) – estádios

- ☐ I – Tumor confinado à vulva
- ☐ IA – Tumor confinado à vulva ou ao períneo de até 2 cm com invasão estromal de até 1 mm, linfonodos negativos
- ☐ IB – Tumor confinado à vulva ou ao períneo de mais de 2 cm ou com invasão estromal de mais de 1 mm, linfonodos negativos
- ☐ II – Tumor de qualquer tamanho com extensão a estruturas perineais adjacentes (uretra inferior/terço distal; vagina inferior/terço distal; ânus), linfonodos negativos
- ☐ III – Tumor de qualquer tamanho com ou sem extensão a estruturas perineais adjacentes (uretra inferior/terço distal; vagina inferior/terço distal; ânus) com linfonodos inguinofemorais positivos
- ☐ IIIA(i) – Uma metástase linfonodal (5 mm ou mais)
- ☐ IIIA(ii) – Uma a duas metástases linfonodais (menores do que 5 mm)
- ☐ IIIB(i) – Duas ou mais metástases linfonodais (5 mm ou mais)
- ☐ IIIB(ii) – Três ou mais metástases linfonodais (menores do que 5 mm)
- ☐ IIIC – Linfonodos positivos com extensão extracapsular
- ☐ IV – O tumor invade outras estruturas regionais (uretra superior/dois terços proximais; vagina superior/dois terços proximais) ou estruturas distantes
- ☐ IVA – O tumor invade qualquer uma das seguintes
  - ☐ IVA(i) – Uretra superior e/ou mucosa vaginal, mucosa vesical, mucosa retal ou fixo a osso pélvico
  - ☐ IVA(ii) – Linfonodos inguinofemorais fixos ou ulcerados
  - ☐ IVB – Qualquer metástase a distância, incluindo linfonodos pélvicos

TNM

T – Tumor primário

- ☐ TX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma *in situ* (carcinoma pré-invasivo)

-Manual de Laudos.indb 453 22/10/13 2:12 PM

☐ T1a (Figo IA) – Tumor de até 2 cm na maior dimensão, confinado à vulva ou ao períneo, e com invasão estromal de até 1 mm (carcinoma superficialmente invasivo)

☐ T1b (Figo IB) – Tumor de mais de 2 cm na maior dimensão ou de qualquer dimensão com invasão estromal maior do que 1 mm, confinado à vulva ou ao períneo

☐ T2 (Figo II) – Tumor de qualquer tamanho com extensão a estruturas perineais adjacentes (uretra inferior/terço distal; vagina inferior/terço distal; ânus)

☐ T3 (Figo IVA) – Tumor de qualquer tamanho com extensão a qualquer das seguintes estruturas: uretra superior/dois terços proximais, vagina superior/dois terços proximais, mucosa vesical, mucosa retal ou fixo a osso pélvico

N – Linfonodos regionais*

☐ NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

☐ N0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais

☐ N1 – Um ou dois linfonodos regionais metastáticos com as seguintes características

- ☐ N1a (Figo IIIA) – Metástase para um ou dois linfonodos cada uma com menos de 5 mm
- ☐ N1b (Figo IIIA) – Uma metástase linfonodal com 5 mm ou mais

☐ N2 (Figo IIIB) – Metástase linfonodal regional com as seguintes características

- ☐ N2a (Figo IIIB) – Três ou mais linfonodos com metástase cada uma com menos de 5 mm
- ☐ N2b (Figo IIIB) – Dois ou mais linfonodos com metástase de 5 mm ou mais
- ☐ N2c (Figo IIIC) – Metástase linfonodal com extensão extracapsular

☐ N3 (Figo IVA) – Metástase linfonodal regional fixa ou ulcerada

* **Nota:** A drenagem linfática das neoplasias vulvares é para os linfonodos femorais e inguinais. Descrever tamanho e lateralidade das metástases.

M – Metástases a distância

☐ M0 – Ausência de metástases a distância

☐ M1 (Figo IVB) – Metástase a distância (incluindo metástases para linfonodos pélvicos) (especificar sítio, se conhecido) _____

-Manual de Laudos.indb 454 22/10/13 2:12 PM

Tabela 1 Estadiamento clínico/grupos prognósticos (Figo e categorias TNM) dos carcinomas de vulva.

Estádio	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
IIIC	T1, T2	N2c	M0
IVA	T1, T2	N3	M0
	T3	Qualquer N	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

VI.2 Classificação TNM e FIGO dos carcinomas da vagina

T – Tumor primário

Tabela 2 Classificação do tumor primário de vagina.

TNM	Categorias/estádios	Figo
TX	O tumor primário não pode ser avaliado	–
T0	Sem evidência de tumor primário	–
Tis	Carcinoma *in situ* (carcinoma pré-invasivo)	–
T1	Tumor confinado à vagina	I
T2	O tumor invade tecidos paravaginais, mas não se estende à parede pélvica	II
T3	O tumor se estende à parede pélvica	III
T4	O tumor invade a mucosa vesical ou retal e/ou se estende além da pelve verdadeira	IVA

Nota 1: Parede pélvica definida como músculo, fáscia, estruturas neurovasculares ou porções do esqueleto da pelve óssea. Ao exame retal, não há espaço livre de câncer entre o tumor e a parede pélvica.

Nota 2: A presença de edema bolhoso não é evidência suficiente para classificar um tumor como T4.

-Manual de Laudos.indb 455 22/10/13 2:12 PM

N – Linfonodos regionais*

- ☐ NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ N0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ N1 – Metástase para linfonodo regional

* **Nota:** Linfonodos regionais da vagina: dois terços superiores – pélvicos incluindo obturatórios, ilíacos internos (hipogástricos), ilíacos externos e pélvicos SOE; terço inferior – linfonodos inguinais e femorais. Células tumorais isoladas = N1.

M – Metástases a distância

- ☐ MX – Metástase a distância não pode ser avaliada
- ☐ M0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ M1 – Metástase a distância (Figo IVB)

Tabela 3 Estadiamento clínico/grupos prognósticos (Figo e categorias TNM) dos carcinomas da vagina.

Estádio	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	Qualquer N	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

VI.3 Exame macroscópico

VI.3.1 Biópsias incisionais

Sempre que possível, realizar cortes perpendiculares à superfície epitelial. Encaminhar todo o material para estudo histológico.

VI.3.2 Biópsias excisionais

Devem ser processadas de maneira similar às de pele. Utilizar tinta-da-china de diferentes cores para reconhecer e avaliar microscopicamente as margens de ressecção cirúrgica. A orientação de espécimes sem referenciais anatômicos específicos depende da colocação de fios cirúrgicos e/ou da confecção de esquemas ou desenhos pelo cirurgião, o qual deve sempre ser contatado na ausência dessas informações. Caso essa orientação não seja possível, podem ser utilizadas designações com diferentes letras no seguimento do material.

-Manual de Laudos.indb 456 22/10/13 2:12 PM

VI.3.3 Excisões vulvares locais amplas

Têm sido realizadas como tratamento cirúrgico de tumores superficialmente invasivos. O *laser* e/ou outras medicações tópicas vêm sendo cada vez mais utilizados no tratamento de lesões do tipo NIV3 ou doença de Paget residual (quando estiver excluída a invasão estromal). Excisões locais amplas são espécimes macroscopicamente muito variáveis na composição. Os espécimes com frequência contêm parte ou totalidade dos pequenos e grandes lábios (estes são o principal sítio primário de carcinomas espinocelulares), clitóris, corpo perineal e tecido perianal, sem gordura subcutânea.

O exame macroscópico deve relatar aspectos, extensão da lesão (ou lesões), estruturas anatômicas envolvidas e distância em relação às margens. Em espécimes não fixados, as lesões intraepiteliais podem exibir coloração variável, branco-acinzentada, avermelhada ou amarronzada e superfície áspera. Deve-se, portanto, examinar cuidadosamente as alterações de coloração (mais difíceis nos espécimes fixados) e textura para poder identificar essas lesões, geralmente discretas e por vezes multifocais.

Assim como em qualquer outro espécime excisional, devem-se incluir cortes devidamente identificados de todas as lesões evidentes, para excluir invasão, e anotar as distâncias destas em relação às margens mais próximas.

Em razão da não infrequente multifocalidade e dificuldade de delimitação macroscópica das lesões, toda a extensão das margens deve ser microscopicamente avaliada por cortes múltiplos perpendiculares às linhas de ressecção, que possuem a vantagem de, em uma mesma lâmina, permitir a observação da lesão central, da área de transição e da margem.

Fotomacrografias ou esquemas desenhados podem ser úteis em espécimes complexos (limites anatômicos maldefinidos, lesões múltiplas ou ambos).

VI.3.4 Vulvectomias totais: superficial e profunda

Vulvectomias totais são espécimes cirúrgicos que contêm toda a vulva. As superficiais contêm pele e o mínimo de tecido subcutâneo e podem ser realizadas como tratamento para NIV extensa. As profundas geralmente são realizadas para o tratamento cirúrgico de tumores invasivos maiores (quando a vulvectomia parcial profunda não é considerada adequada) ou doença de Paget extensa. Assemelham-se a vulvectomias superficiais, contendo ainda a gordura subcutânea.

Após a identificação das margens com tinta-da-china, o espécime deve ser cortado em fatias de 0,5 cm para avaliar eventual presença de invasão ou outra neoplasia associada.

Caracteristicamente, a extensão microscópica da doença de Paget excede a macroscopicamente visível, observando-se focos ocultos em epitélio aparentemente

-Manual de Laudos.indb 457 22/10/13 2:12 PM

normal, devendo, portanto, ser toda a extensão das margens submetida a exame microscópico, como anteriormente descrito.

VI.3.5 Vulvectomias radicais com linfadenectomia

Geralmente produto do tratamento cirúrgico de carcinomas espinocelulares francamente invasivos, o espécime consiste de vulva, pele inguinal, tecido subcutâneo, linfonodos inguinofemorais (que drenam clitóris, vestíbulo e grandes lábios, presentes em "asas" superolaterais de partes moles ou enviados separadamente) e porções das veias safenas.

O exame macroscópico deve incluir tamanho, localização e profundidade de penetração da lesão primária, além de sua distância em relação às margens de ressecção cirúrgica de pele, profunda, vaginal e perianal.

Os cortes devem incluir o tumor (que pode ser exofítico, ulcerado ou plano, mostrando a profundidade máxima de invasão), grandes e pequenos lábios, uretra distal, clitóris e margens de ressecção próximas ao tumor, incluindo a vaginal (identificada com tinta-da-china de cores diferentes) e todos os linfonodos presentes. Quando é realizada a linfadenectomia inguinofemoral, geralmente seis ou mais linfonodos estarão incluídos. Um ou mais cortes de todos os linfonodos identificados devem ser submetidos a exame histológico (dependendo da presença ou da ausência de tumor macroscópico, bem como do tamanho do linfonodo), assim como cortes para confirmar a presença ou a ausência de extensão extracapsular.

Os cortes do tumor devem incluir as margens epiteliais (vaginal e cutânea mais próxima) e profunda, além da superfície epitelial aparentemente normal ou não tumoral, na qual pode ser avaliada a presença de lesões como líquen escleroso, hiperplasia de células escamosas/líquen simples crônico ou neoplasias intraepiteliais.

Na orientação dos espécimes, a gordura inguinal é superolateral, o clitóris define a porção superior e a linha média e os grandes lábios pilificados são laterais. Lembrar que o cirurgião deve ser sempre consultado mediante eventuais dúvidas macroscópicas e, ainda, que outras lesões podem ser encontradas, devendo ser devidamente identificadas, verificadas quanto às margens de ressecção e amostradas individualmente.

VI.3.6 Colpectomias e exenterações pélvicas

Consistem de porção variável de vagina, acompanhada de colo e corpo uterinos, podendo conter ainda bexiga (exenteração pélvica anterior), reto (posterior) ou ambos (total), estes geralmente produto do tratamento de câncer cervical (colo do útero) central recorrente.

No exame macroscópico, a vagina é aberta longitudinalmente do lado oposto ao tumor. Devem ser medidos o tamanho da lesão, a distância da margem distal e do

-Manual de Laudos.indb 458 22/10/13 2:12 PM

colo e a relação com órgãos eventualmente associados. Os cortes devem mostrar a profundidade máxima de invasão tumoral, a mucosa adjacente e a margem vaginal. Os cortes perpendiculares à lesão, obtidos a partir do reto ou da bexiga, avaliam a relação do tumor com esses órgãos. Devem ser obtidos fragmentos das margens uretral, ureterais, retal proximal e distal e dos tecidos moles paravaginais.

Esquemas ou fotomacrografias, assim como em qualquer espécime excisional, podem auxiliar na interpretação do laudo.

VI.4 Fatores prognósticos

VI.4.1 Vulva

- Tamanho do tumor.
- Profundidade de invasão tumoral.
- Invasão linfovascular.
- Número de linfonodos envolvidos e tamanho das metástases linfonodais.
- Extensão extracapsular linfonodal.

A frequência de metástases linfonodais aumenta quando a profundidade de invasão excede 1 mm. A presença de invasão linfovascular tem sido associada com pior prognóstico e é fator de risco de metástase linfonodal regional.

Em alguns estudos, o padrão infiltrativo de invasão é associado com a frequência maior de metástases linfonodais. O risco de recorrência parece ser maior no carcinoma ceratinizante quando comparado aos carcinomas basaloide e condilomatoso. Já o grau de diferenciação, ploidia de DNA, superexpressão de p53, *status* de pRb, análise de fração S e idade não são fatores uniformemente identificados como de importância prognóstica.

VI.4.2 Vagina

- Profundidade de invasão.
- Extensão locorregional.
- Metástases.

*** Nota:** Tumores superficialmente invasivos (até 3 mm de profundidade) estão associados à baixa frequência de metástases linfonodais regionais.

VI.5 Mudanças na interpretação e classificação das alterações epiteliais não neoplásicas/dermatoses vulvares (ISSVD/ISGYP)

- A hiperplasia de células escamosas é atualmente considerada líquen simples crônico.

-Manual de Laudos.indb 459 22/10/13 2:12 PM

- A distrofia mista é atualmente considerada líquen escleroso (classificado "padrão de homogeinização/esclerose dérmica" na nova classificação das dermatoses vulvares) associado a líquen simples crônico (classificado "padrão acantótico" na nova classificação das dermatoses vulvares), variável.

VI.6 Subtipos histológicos de NIV

- NIV usual (NIV-u) bowenoide – superfície espiculada, hiperqueratótica, núcleos grandes e pleomórficos, multinucleação, disqueratose de células isoladas, mitoses atípicas e coilocitose.
- NIV usual (NIV-u) basaloide – queratinização discreta, células uniformes pequenas, núcleos hipercromáticos sem nucléolos, mitoses frequentes.
- NIV usual (NIV-u) misto – lesão com morfologia mista bowenoide e basaloide.
- NIV diferenciado (NIV-d) – maturação precoce, células escamosas grandes com citoplasma eosinófilo volumoso, núcleos vesiculares e nucléolo proeminente, atipia basal, pontes intercelulares evidentes.
- NIV não classificado – quando o padrão morfológico não se encaixa nas categorias citadas.

A classificação de NIV em graus 1, 2 e 3 é utilizada para lesões associadas à infecção por HPV. O termo NIV usual se aplica a NIV2 e a NIV3. O NIV diferenciado não é graduado (por definição, é grau 3). A frequência de progressão para lesão invasiva é maior no NIV diferenciado do que no NIV usual. Apesar de a proposta da ISSVD (há quase 10 anos) de se abolir o termo NIV1, ele ainda é utilizado rotineiramente.

VI.7 Classificação da doença de Paget da vulva (Wilkinson e Brown)

- Tipo 1: Doença de Paget primária da pele.
  - 1A: Puramente intraepitelial.
  - 1B: Primária intraepitelial com invasão.
  - 1C: Associada a adenocarcinoma vulvar subjacente.
- Tipo 2: Doença de Paget como manifestação de adenocarcinoma adjacente não cutâneo (anal, retal, cervical [uterina], etc.).
- Tipo 3: Neoplasia intraepitelial urotelial pagetoide (PUIN) – pseudo-Paget relacionado a carcinoma urotelial.

VI.8 Imuno-histoquímica em lesões vulvares

Como já referido, as NIV-u e os carcinomas associados à infecção por HPV de alto risco geralmente exibem positividade forte e difusa para p16 (nuclear e/ou citoplasmática) na maioria dos casos. Já as NIV-d e os carcinomas associados geralmente

-Manual de Laudos.indb 460 22/10/13 2:12 PM

exibem positividade para p53 (que não é específica para estas lesões) na camada basal, de padrão contínuo e se estendendo para as camadas suprabasais.

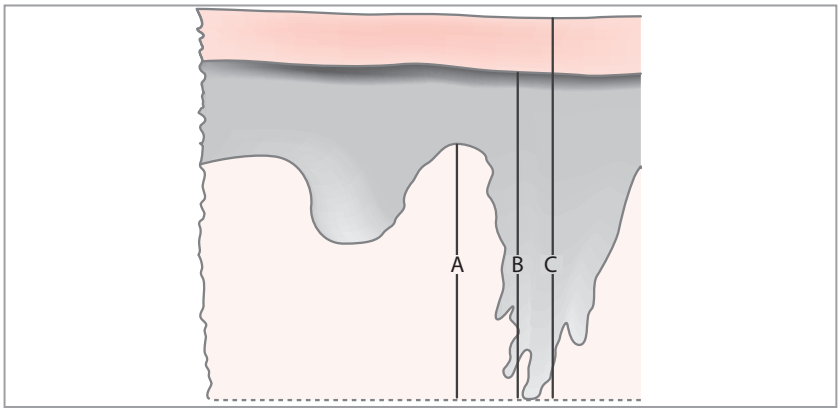
Tabela 4 Imuno-histoquímica da doença de Paget.

	CK7	CK20	GCDFP-15	CEA	UP-III
Neoplasia primária da pele	+	–	+	+	–
Relacionada a carcinoma anorretal	+	+	–	+	–
Relacionada a carcinoma urotelial (PUIN)	+	(+)	–	–	+

UP-III: uroplaquina III; GCDFP-15: proteína do fluido da doença cística macroscópica – 15; melanoma: S100, HMB-45 e melan-A (+); PUIN: *pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia*.

VI.9 Medida de profundidade de invasão e de espessura tumoral (Figura 1)

Figura 1 Medida de profundidade e de espessura tumoral do carcinoma invasivo da vulva.



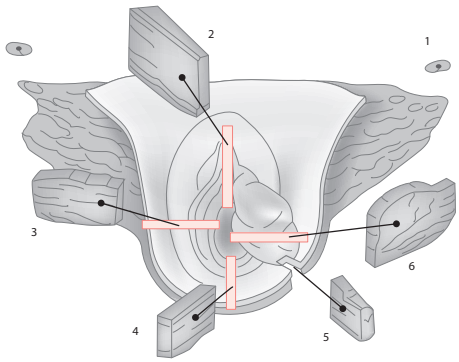
Carcinoma espinocelular superficialmente invasivo da vulva = câncer de vulva T1a.
A = profundidade da invasão: definida como a medida do tumor da junção epitelial-estromal da papila dérmica mais superficial adjacente até o ponto mais profundo de invasão.
B = espessura tumoral em epitélio queratinizado (medida em mm a partir da base da camada granular até o ponto mais profundo de invasão).
C = espessura tumoral em epitélio não queratinizado (medida em mm a partir da superfície do tumor até o ponto mais profundo de invasão).

-Manual de Laudos.indb 461 22/10/13 2:12 PM

VI.10 Esquema de macroscopia – vulvectomia radical com linfadenectomia inguinofemoral (Figura 2)

1. Dissecação da gordura inguinal (linfonodos).
2. Corte do clitóris e da margem vaginal anterior.
3. Corte dos lábios maior e menor contralaterais.
4. Fúrcula e margem perineal.
5. Lesão e margem cutânea mais próxima.
6. Lesão e margens vaginal e profunda mais próximas.

Figura 2



1- Dissecar gordura inguinal (linfonodos)
2- Corte do clitóris e margem vaginal anterior
3- Corte dos lábios maior e menor contralaterais
4- Fúrcula e margem perineal
5- Lesão e margem cutânea mais próxima
6- Lesão e margens vaginal e profunda mais próximas

VI.11 Exame intraoperatório de congelação e linfonodo-sentinela

O exame intraoperatório de congelação não é rotineiramente executado para a avaliação de margens de lesões. Já a avaliação intraoperatória de linfonodo-sentinela não é recomendada na rotina em razão de potenciais erros associados de amostragem e interpretação. Se o exame intraoperatório for realizado, os fragmentos congelados devem ser submetidos a exame histológico.

Bibliografia

AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Brown L, McCluggage WG (eds.). Standards and datasets for reporting cancers. Datasets for the histopathological reporting of vulval neoplasms. 3. ed. London: The Royal College of Pathologists, 2010.

-Manual de Laudos.indb 462 22/10/13 2:12 PM

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Vagina. 2012. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Vagina_12protocol.pdf; acessado em: 18 de setembro de 2013.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Vulva. 2011. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Vulva_12protocol_3101.pdf; acessado em: 18 de setembro de 2013.

Carvalho FM (ed.). Alterações epiteliais escamosas não neoplásicas e neoplasias da vulva. Manual de padronização de laudos histopatológicos – Sociedade Brasileira de Patologia. 2. ed. São Paulo: Reichmann e Affonso, 1999.

Domizio P, Lowe D (eds.). Reporting Histopathology Sections. London: Chapman & Hall Medical, 1997.

Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the surgical staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. Histopathology 2013; 62:176-202.

Hruban RH, Westra WH, Phelps TH, Isacson C (eds.). Surgical pathology dissection – an illustrated guide. 2. ed. New York; Springer, 2003.

Kurman RJ (ed.). Blaustein's pathology of the female genital tract. 6. ed. New York: Springer, 2011.

Lester SC (ed.). Manual of surgical pathology. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2010.

Lynch PJ, Moyal-Barroco M, Bogliotto F. ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. J Reprod Med 2007; 52(1):3-9.

McCluggage WG. Recent developments in vulvovaginal pathology. Histopathology 2009; 54:156-73.

Pirog EC. Pathology of vulvar neoplasms. In: Soslow R (ed.). Current concepts in gynecologic pathology: epithelial tumors of the gynecologic tract. surgical pathology clinics. New York: Saunders, 2011.

Reichert RA (ed.). Diagnostic gynecologic and obstetric pathology: an atlas and text. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Robboy SJ, Anderson MC, Russell P (eds.). Pathology of the female reproductive tract. 2. ed. London: Churchill Livingstone, 2008.

Rosai J (ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9. ed. Saint Louis: Mosby, 2004.

Silverberg SG (ed.). Diagnostic problems in gynecologic pathology. California Tumor Tissue Registry. 115th Semi-Annual Seminar. December 7, 2003. San Francisco, CA.

Tavassoli FA, Deville P (eds.). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.

-Manual de Laudos.indb 463 22/10/13 2:12 PM

27

NEOPLASIAS DO OVÁRIO

Margarida Maria Fernandes da Silva Moraes
Gustavo Rubino de Azevedo Focchi

Introdução

Nesta edição, serão considerados os novos dados de literatura que sugerem que uma proporção significativa das neoplasias serosas em ovário – especialmente as de alto grau – pode ter sua real origem a partir do epitélio ou de neoplasias da tuba uterina; por isso, quando o ovário vier acompanhado da tuba uterina, nestes casos, esta deve ser totalmente submetida a exame histológico, em busca de lesões epiteliais associadas. As tubas, assim como o peritônio, podem albergar neoplasias epiteliais semelhantes às do ovário. A associação de proporção significativa dos carcinomas endometrioides e de células claras ovarianas com endometriose também deve ser considerada na avaliação desses tipos tumorais.

As informações apresentadas, bem como os modelos de relatório macroscópicos e microscópicos aqui propostos, na maioria, contemplam as neoplasias mais frequentes em ovário, do tipo epitelial. Contudo, várias das recomendações expostas também são válidas para neoplasias ovarianas de outras linhagens.

Informes clínicos relevantes

Os ovários são retirados isolados, como parte de histerectomias e em fragmentos. Podem estar ou não acompanhados das tubas uterinas. Todos os espécimes dessa natureza devem ser recebidos acompanhados de história clínica detalhada com dados de idade, paridade, história menstrual, histórico de doenças (principalmente de neoplasias) e tratamentos pregressos (como quimioterapia pré-operatória, que pode alterar o aspecto morfológico e dificultar a determinação precisa do subtipo histológico), além da história familiar de câncer de mama/ovário/corpo do útero/intestino (que pode indicar síndromes com câncer ginecológico hereditário e a realização de testes complementares, como a pesquisa de alterações dos genes

-Manual de Laudos.indb 464 22/10/13 2:12 PM

BRCA 1/2). Resultados de exames anatomopatológicos e/ou citopatológicos prévios devem também estar obrigatoriamente inclusos no pedido de exame.

Tumores ovarianos no *sensu lato* são detectados essencialmente por exame clínico e de imagem, principalmente ultrassonográficos. Os dados assim obtidos a partir desses métodos de avaliação, bem como resultados da pesquisa de marcadores tumorais (CA 125, CEA, CA 19.9, inibina, beta-HCG, AFP) devem ser do conhecimento do patologista, pois auxiliam na interpretação de possíveis diagnósticos diferenciais, incluindo a possibilidade de lesões metastáticas, principalmente quando se faz necessária uma opinião durante o ato cirúrgico. Se o exame durante o ato cirúrgico não for uma emergência determinada por um achado inesperado, deve estar baseado em todos os dados pregressos que permitam ao patologista exercer sua capacidade diagnóstica da maneira mais adequada possível.

Informações a respeito de problemas operatórios que possam resultar em ruptura capsular e/ou extravasamento de conteúdo de tumores císticos durante a cirurgia também devem ser fornecidas, bem como detalhes de espécimes cirúrgicos obtidos a partir de múltiplos sítios.

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C56 Ovário
C48.1 Partes especificadas do peritônio (feminino)
C48.2 Peritônio, não especificado (feminino)
C48.8 Lesão invasiva dos tecidos moles do retroperitônio e do peritônio (feminino)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Exame macroscópico

III.1 Procedimento(s)

- ☐ Ooforectomia direita
- ☐ Ooforectomia esquerda
- ☐ Salpingo-ooforectomia direita
- ☐ Salpingo-ooforectomia esquerda
- ☐ Salpingo-ooforectomia bilateral
- ☐ Ooforectomia subtotal direita
- ☐ Ooforectomia subtotal esquerda
- ☐ Histerectomia subtotal

-Manual de Laudos.indb 465 22/10/13 2:12 PM

☐ Histerectomia total
☐ Omentectomia
☐ Linfadenectomia (especificar) _____
☐ Biópsias peritoneais
☐ Apendicectomia
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não especificado

III.2 Espécimes(s) recebido(s)

☐ Ovário direito
☐ Ovário esquerdo
☐ Tuba uterina direita
☐ Tuba uterina esquerda
☐ Útero
☐ Corpo uterino
☐ Colo uterino
☐ Omento
☐ Linfonodo(s) (especificar) _____
☐ Peritônio
☐ Apêndice cecal
☐ Outro(s) (especificar) _____
☐ Não especificado
☐ Não pode ser determinado

III.3 Medidas do(s) espécime(s) _____ × _____ × _____ **cm**

III.4 Integridade do espécime

Ovário direito

☐ Não aplicável
☐ Cápsula intacta
☐ Cápsula rota
☐ Fragmentado
☐ Outro (especificar) _____

Ovário esquerdo

☐ Não aplicável
☐ Cápsula intacta
☐ Cápsula rota
☐ Fragmentado
☐ Outro (especificar) _____

III.5 Localização do tumor

☐ Ovário direito
☐ Ovário esquerdo
☐ Ovários bilaterais
☐ Não especificado
☐ Outra (especificar) _____

III.6 Envolvimento da superfície ovariana

☐ Presente

-Manual de Laudos.indb 466 22/10/13 2:12 PM

☐ Ausente
☐ Incerto/não pode ser determinado

III.7 Tamanho do tumor

Ovário direito (se aplicável)
☐ Maior dimensão _____ cm
☐ Outras dimensões _____ × _____ cm
☐ Não pode ser determinado

Ovário esquerdo (se aplicável)
☐ Maior dimensão _____ cm
☐ Outras dimensões _____ × _____ cm
☐ Não pode ser determinado

Outro(s) órgão(s) ou estrutura(s) (especificar) _____
☐ Maior dimensão _____ cm
☐ Outras dimensões _____ × _____ cm
☐ Não pode ser determinado

III.8 Características do tumor

☐ Descrever _____

IV. Exame microscópico

IV.1 Tipo histológico (neoplasias epiteliais não benignas)

☐ Tumor seroso *borderline* convencional
☐ Tumor seroso *borderline* de padrão micropapilar
☐ Carcinoma seroso
☐ Tumor mucinoso *borderline*, tipo intestinal
☐ Tumor mucinoso *borderline*, tipo endocervical-símile (tipo mulleriano ou sero-mucinoso)
☐ Carcinoma mucinoso
☐ Tumor endometrioide *borderline*
☐ Carcinoma endometrioide
☐ Tumor de células claras *borderline*
☐ Carcinoma de células claras
☐ Tumor de células transicionais *borderline*
☐ Carcinoma de células transicionais
☐ Tumor de Brenner, tipo maligno
☐ Tumor epitelial misto *borderline* (especificar tipos e porcentagens) _____

-Manual de Laudos.indb 467 22/10/13 2:12 PM

☐ Carcinoma misto (especificar tipos e porcentagens) _____
☐ Carcinoma indiferenciado
☐ Carcinossarcoma (tumor mesodérmico misto maligno)
☐ Outro (especificar) _____

IV.2 Microinvasão

☐ Ausente
☐ Presente
☐ Unifocal ☐ Multifocal

IV.3 Carcinoma intraepitelial

☐ Ausente ☐ Presente

IV.4 Carcinoma microinvasivo

☐ Ausente ☐ Unifocal
☐ Presente ☐ Multifocal
☐ Medidas do(s) foco(s) _____ × _____ mm

IV.5 Graduação histológica

IV.5.1 Sistema binário

☐ Baixo grau ☐ Alto grau
☐ Não aplicável

IV.5.2 Sistema Figo

☐ Grau 1
☐ Grau 2
☐ Grau 3
☐ Não aplicável

IV.5.3 Sistema OMS

☐ GX – Não pode ser avaliado
☐ G1 – Bem diferenciado
☐ G2 – Moderadamente diferenciado
☐ G3 – Pouco diferenciado
☐ G4 – Indiferenciado
☐ Não aplicável

IV.6 Padrão de invasão

☐ Expansivo ☐ Infiltrativo

-Manual de Laudos.indb 468 22/10/13 2:12 PM

IV.7 Invasão linfovascular

☐ Não identificada ☐ Presente

☐ Indeterminada

IV.8 Implantes

☐ Implantes não invasivos

☐ Ausentes

☐ Presentes (especificar sítios) _____

Tipo

☐ Desmoplásicos ☐ Epiteliais

☐ Implantes invasivos

☐ Ausentes

☐ Presentes (especificar sítios) _____

IV.9 Extensão de envolvimento tumoral

Ovário direito

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não aplicável

Ovário esquerdo

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não aplicável

Tuba uterina direita

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não aplicável

Tuba uterina esquerda

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não aplicável

Omento

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não aplicável

Útero

☐ Ausente

☐ Presente (especificar local) _____

☐ Não aplicável

Peritônio

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não aplicável

Outros órgãos/tecidos (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 469 22/10/13 2:12 PM

IV.10 Linfonodos regionais (Tabela 1)

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliáveis
- ☐ Ausência de envolvimento tumoral ou metástases em _____ de _____ linfonodos dissecados (_____/_____)
- ☐ Envolvimento tumoral por tumor *borderline* em _____ de _____ linfonodos dissecados (_____/_____)
- ☐ Metástase de _____ em _____ de _____ linfonodos dissecados (_____/_____)

Tabela 1 Localização dos linfonodos regionais.

Local	Ausência		Com tumor	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
Obturador			_____/_____	_____/_____
Ilíaco externo			_____/_____	_____/_____
Ilíaco interno			_____/_____	_____/_____
Ilíaco comum			_____/_____	_____/_____
Para-aórtico			_____/_____	_____/_____
Inguinal			_____/_____	_____/_____
Pélvico, SOE			_____/_____	_____/_____
Retroperitoneal, SOE			_____/_____	_____/_____
Outro _____			_____/_____	_____/_____

IV.11 Células neoplásicas em líquidos

- ☐ Lavado peritoneal
  - ☐ Presentes
  - ☐ Ausentes
- ☐ Ascite
  - ☐ Presentes
  - ☐ Ausentes
- ☐ Outros (especificar) _____

IV.12 Achados adicionais

- ☐ Não identificados
- ☐ Endometriose
  - ☐ Ovariana
  - ☐ Extraovariana

-Manual de Laudos.indb 470 22/10/13 2:12 PM

☐ Endossalpingiose
☐ Outros, especificar lesão(ões) e sítio(s) _____

IV.13 Estudos especiais

☐ Imuno-histoquímicos (especificar) _____
☐ Outros (especificar) _____

IV.14 Exemplo de diagnóstico final

Produto de salpingo-ooforectomia direita com linfadenectomia pélvica:

- Carcinoma seroso de alto grau do ovário, com comprometimento da superfície ovariana.
- Ausência de neoplasia na tuba uterina.
- Metástases em 2 de 10 linfonodos regionais (para-aórticos).
- Líquido ascítico positivo para células neoplásicas malignas.
- Estadiamento patológico: Figo IIIC.

V. Estadiamento (Figo e TNM) das neoplasias do ovário

V.1 Figo

V.1.1 Tumor limitado aos ovários (um ou ambos)

☐ IA – Tumor limitado a 1 ovário; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
☐ IB – Tumor limitado a ambos os ovários; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
☐ IC – Tumor limitado a 1 ou ambos ovários com qualquer dos seguintes: cápsula rota*, tumor na superfície ovariana, presença de células malignas em ascite ou lavado peritoneal

* **Nota:** Com o intuito de avaliar o impacto prognóstico de diferentes critérios para classificar casos como estádio IC ou IIC, é importante saber se a ruptura da cápsula foi espontânea ou relacionada ao ato cirúrgico, bem como se as células malignas foram detectadas em um líquido de lavado peritoneal ou ascite.

V.1.2 Tumor envolve um ou ambos os ovários com extensão pélvica e/ou implantes

☐ IIA – Extensão e/ou implantes no útero e/ou tuba(s) uterina(s). Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
☐ IIB – Extensão para outros tecidos pélvicos. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal

-Manual de Laudos.indb 471 22/10/13 2:12 PM

☐ IIC – Extensão pélvica e/ou implantes (IIA ou IIB) com células malignas em ascite ou lavado peritoneal

V.1.3 O tumor envolve um ou ambos ovários com metástases peritoneais confirmadas fora da pelve (incluindo metástase para cápsula hepática e/ou metástases para linfonodos regionais)

☐ IIIA – Metástases peritoneais microscópicas além da pelve (sem tumor macroscópico)

☐ IIIB – Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve de até 2 cm na maior dimensão

☐ IIIC – Metástases peritoneais além da pelve com mais de 2 cm na maior dimensão e/ou metástases para linfonodos regionais

V.1.4 Presença de metástases a distância (exclui metástases peritoneais)

V.2 TNM e Figo

Tabela 2 Estadiamento clínico das neoplasias do ovário.

Categoria	TNM	Figo	Estadiamento
T = tumor primário	pTX	--	O tumor primário não pode ser avaliado
	pT0		Não há evidência de tumor primário
	pT1	I	Tumor limitado aos ovários (um ou ambos)
	pT1a	IA	Tumor limitado a um ovário; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
	pT1b	IB	Tumor limitado a ambos os ovários; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
	pT1c	IC	Tumor limitado a um ou ambos ovários com qualquer dos seguintes: cápsula rota, tumor na superfície ovariana, presença de células malignas em ascite ou lavado peritoneal

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 472 22/10/13 2:12 PM

Tabela 2 Estadiamento clínico das neoplasias do ovário. (*continuação*)

Categoria	TNM	Figo	Estadiamento
T = tumor primário	pT2	II	O tumor envolve um ou ambos os ovários com extensão pélvica e/ou implantes
	pT2a	IIA	Extensão e/ou implantes no útero e/ou tuba(s). Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
	pT2b	IIB	Extensão para outros tecidos pélvicos. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
	pT2c	IIC	Extensão pélvica e/ou implantes (T2a ou T2b/ IIA ou IIB) com células malignas em ascite ou lavado peritoneal
	pT3 e/ ou N1	III	O tumor envolve um ou ambos ovários com metástases peritoneais confirmadas fora da pelve (incluindo metástase para cápsula hepática e/ou metástases para linfonodos regionais – N1)
	pT3a	IIIA	Metástases peritoneais microscópicas além da pelve (sem tumor macroscópico)
	pT3b	IIIB	Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve de até 2 cm na maior dimensão
	pT3c e/ou N1IIIC	--	Metástases peritoneais além da pelve com mais de 2 cm na maior dimensão e/ou metástases para linfonodos regionais
N = linfonodos regionais*	NX	--	Não podem ser avaliados
	N0	--	Sem metástase
	N1	IIIC	Presença de metástases
M = metástases a distância	MX	--	Metástases a distância não podem ser avaliadas
	MO	--	Ausência de metástases a distância
	M1	IV	Presença de metástases a distância (exclui metástases peritoneais)

*** Nota:** Linfonodos regionais: hipogástricos (obturatórios), ilíacos comuns, ilíacos externos, ilíacos internos, sacrais laterais, para-aórticos, inguinais.

-Manual de Laudos.indb 473 22/10/13 2:12 PM

V.3 Agrupamentos para estadiamento

V.3.1 Figo

Tabela 3 Estadiamento clínico da Figo das neoplasias de ovário.

Estádio	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIC	T2c	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T3c	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Nota: Para neoplasias epiteliais, o estadiamento aplica-se a carcinomas e também a tumores *borderline*. A presença de ascite não afeta o estadiamento, a não ser que células malignas estejam presentes. A metástase para a cápsula hepática é classificada como doença estádio III; já a metástase para o parênquima hepático é classificada como estádio IV. Se há derrame pleural, deve haver citologia positiva para o caso ser classificado como estádio IV.

VI. Comentários

VI.1 Exame macroscópico

VI.1.1 Ovários e tubas uterinas são retirados isoladamente ou acompanham a ressecção do útero. Fragmentos do ovário, em cunha, podem ser obtidos para avaliação de infertilidade ou para tratamento de pequenos tumores benignos.

VI.1.2 Tumores ovarianos podem vir acompanhados da respectiva tuba e também associados ao útero. Para estadiamento de neoplasias ovarianas, o procedimento pode incluir omento, múltiplas biópsias do peritônio e dissecção de linfonodos. No caso de tumores mucinosos, o apêndice pode também ser retirado. Em pacientes jovens com desejo reprodutivo, pode ser realizada apenas a salpingo-ooforectomia unilateral e omentectomia.

-Manual de Laudos.indb 474 22/10/13 2:12 PM

VI.1.3 Tumores ovarianos podem ser sólidos, císticos ou ambos. Devem ter registrados peso, dimensões (três dimensões que matematicamente definem os sólidos de formas irregulares) ou diâmetro(s), que define(m) formas esféricas regulares e estruturas ovais (dois diâmetros ou três). A presença da tuba e sua integridade também devem ser documentadas.

Notam-se os aspectos da superfície externa, se lisa, brilhante, irregular, com papilas, áreas de laceração, hemorragias, aderências a outras estruturas. Indicar se há tumor na superfície, nas aderências, nas zonas de ruptura e as dimensões. Em caso de suspeita de invasão da parede e de microrrupturas, a área deve ser marcada com tinta nanquim para posterior identificação microscópica. Cortes da cápsula, de áreas da cápsula com suspeita de solução de continuidade, locais de aderências e margens de ressecção (se houver) devem ser incluídos para análise em blocos especificamente identificados. Em casos de tumores heterogêneos, com áreas de aspecto benigno, *borderline* ou maligno, a determinação do sítio específico de ruptura pode ser importante. Define-se o aspecto da superfície de corte.

No caso de lesões sólidas, o padrão geral, se firme ou macio, com microcistos ou macrocistos (fornecer o diâmetro do menor e do maior), de aspecto variegado, com cores variadas do branco ao rosa ou hemorrágico. Se lesão cística, anotar o tipo de conteúdo: seroso ou mucoide, límpido ou sanguinolento. O cisto é unilocular ou multilocular? Há torção? Hemorragia? Necrose? Descrever o revestimento interno: se liso, lustroso, com papilas, fornecendo medidas em porcentagem ou em dimensões centimétricas das excrescências papilares, medindo sempre as placas maiores e menores, e se tais papilas são isoladas ou coalescentes. Avaliar paredes em sua espessura, textura, eventual invasão por tecido neoplásico, presença de cistos.

Depois da descrição macroscópica, reservar alguns cortes para congelação (se houver suspeita de tumor de células esteroides, quando as colorações para gordura podem ser indicadas). A seguir, fixar o espécime em formalina tamponada a 10%. Se a lesão for cística, pode ser colocada vazia no fixador e/ou secções da parede podem ser enroladas (como as membranas placentárias) e recortadas depois de fixadas, o que permitirá maior apreciação das condições do epitélio da superfície interna. Se a lesão for sólida, ela deve ser recortada e as fatias de cerca de 1 cm de espessura fixadas para recorte posterior.

A regra geral de amostragem é de 1 corte por cm da maior dimensão do tumor. É clássico em estudo de lesões ovarianas submeter 1 corte por 1 a 2 cm do tumor, medido em sua maior dimensão. Indica-se uma secção por centímetro em relação ao maior eixo do tumor, se a lesão tiver menos do que 10 cm. Se a lesão tiver mais do que 10 cm, pode-se submeter dois cortes por centímetro, ao longo do maior eixo. Em algumas situações, o mais útil será submeter uma fatia inteira ao longo do eixo maior.

-Manual de Laudos.indb 475 22/10/13 2:12 PM

Outra possibilidade é a de selecionar áreas de padrão variado e amostrar todas essas áreas para estudo histológico.

Em casos de tumores obviamente malignos e homogêneos à macroscopia ou de lesões volumosas císticas uniloculares de paredes finas, a amostragem pode ser menos extensa do que um corte por centímetro da maior dimensão tumoral. Por outro lado, se o tumor possuir diferentes aspectos à superfície de corte ou à abertura dos cistos, a amostragem pode ser mais extensa do que um corte por centímetro, a fim de se analisar histologicamente todas as diferentes áreas.

Deve-se incluir a zona de junção entre o ovário e a trompa adjacente, cortes para avaliar a relação do tumor com a tuba e também o tecido ovariano residual junto ao tumor, se houver.

Ovários inteiros, com ou sem tuba anexa, frequentemente chegam ao patologista para avaliação diagnóstica durante o ato cirúrgico, por causa da suspeita de tumores. Lesões ovarianas de origem tumoral podem ser adequadamente estudadas durante o ato cirúrgico por *imprints* de raspados da superfície e/ou por cortes histológicos por exames de congelação. Na maior parte dos casos, apesar da amostragem limitada, é possível orientar o tratamento cirúrgico. No propósito de avaliação imediata, é fundamental a boa avaliação macroscópica da lesão. O material recebido a fresco permite o estudo da lesão por *imprints*.

A superfície do ovário deve ser delicadamente manipulada (evitando-se esfregá-la ou deixá-la secar) e deve ser cuidadosamente inspecionada para a detecção de lesões, pois o envolvimento tumoral da superfície ovariana em tumores restritos ao ovário possui implicações relacionadas ao estadiamento e, possivelmente, à terapêutica. Os cistos devem ser esvaziados e lavados com delicadeza para não haver deslocamento de eventuais crescimentos papilíferos. Os tumores sólidos devem ser seccionados com separação de fatia inteira de 0,5 a 1 cm de espessura para fixação ótima e recorte posterior. Em seguida, procede-se à fixação, que deve ser em formalina a 10%, na qual geralmente se usa volume de fixador correspondente a 10 vezes o volume da peça. Alguns fragmentos podem ser colocados em fixadores especiais para técnicas mais sofisticadas de avaliação (enzimas, hormônios, etc.) ou congelados.

VI.1.4 Tumores ovarianos mucinosos são geralmente volumosos e heterogêneos, e devem ser bem amostrados. Devem ser valorizadas áreas de aspecto sólido ou esponjoso, nas quais há maior probabilidade de se encontrar elemento *borderline* ou carcinomatoso (mas que também podem representar um conglomerado de cistos com secreção espessa, um componente fibromatoso, um tumor de Brenner ou teratoma associado ou ainda um nódulo mural, benigno ou maligno). No caso de tumores mucinosos císticos uniloculares de paredes finas volumosos, a amostragem pode ser menos extensa do que um corte por centímetro da maior dimensão tumoral. Já no caso de um

-Manual de Laudos.indb 476 22/10/13 2:12 PM

tumor mucinoso predominantemente sólido, pode-se inicialmente obter um fragmento para cada 4 cm da maior dimensão do tumor e, se necessário, amostrar novamente a lesão com até um corte por centímetro de tumor sólido ou esponjoso, naqueles casos nos quais a amostragem adicional provavelmente vá impactar o diagnóstico.

Casos de tumores mucinosos *borderline* com microinvasão, carcinoma intraepitelial (especialmente se este último for extenso e/ou multifocal), carcinoma microinvasivo ou invasão expansiva, assim como casos de tumores serosos *borderline* com microinvasão, carcinoma microinvasivo ou áreas de aspecto micropapilar possuem risco elevado de conter áreas de invasão estromal franca e devem ser amostrados extensamente com mais do que um corte por centímetro da maior dimensão do tumor. Teratomas sólidos e tumores germinativos malignos também devem ser amplamente amostrados. Em exame intraoperatório de congelação, se um tumor mucinoso possuir um componente sólido ou esponjoso significativo e os cortes de congelação obtidos da área mais sólida mostrarem morfologia benigna ou *borderline*, é prudente emitir um parecer provisório de "tumor mucinoso" e solicitar ao cirurgião que aguarde cortes adicionais do exame de parafina (com amostragem mais extensa, a partir da qual será obtido um diagnóstico mais preciso). O cirurgião deve ser alertado sobre a possibilidade de encontrar carcinoma no exame de parafina, a fim de que seja considerada a realização de procedimento de estadiamento, bem como deve ser informado sobre a possibilidade de se tratar de lesão metastática simulando tumor primário, principalmente se o tumor for bilateral e/ou houver *Pseudomyxoma peritonei*; em caso positivo, o apêndice deve ser retirado, e o estômago, os intestinos e o pâncreas devem ser examinados. Mais raramente, tumores mucinosos primários ovarianos originados em teratomas podem estar associados a *Pseudomyxoma peritonei*.

Quando o tumor envolve o ovário e a tuba uterina, pode ser impossível determinar o sítio primário da neoplasia. Mais frequentemente, o tumor é predominante no ovário e, pelos critérios atuais – nos quais se considera a massa dominante como critério principal na aferição do sítio primário –, o ovário é considerado sítio primário da neoplasia (ainda que, mais recentemente, a tuba uterina venha sendo cada vez mais implicada como fonte dos tumores epiteliais serosos – sobretudo carcinoma de alto grau – ovarianos, quando se considera a presença de lesões com morfologia de carcinoma intraepitelial na tuba uterina como critério principal na aferição da tuba como sítio primário da neoplasia e como fonte da massa tumoral dominante ovariana).

O ovário contralateral pode ser não dominante (conter tumor similar ao do ovário dominante, mas de dimensões menores), pode estar aparentemente envolvido por tumor metastático ou macroscopicamente normal. Implantes tumorais na superfície, múltiplos nódulos e invasão linfovascular hilar (esta última, pouco comum nos carcinomas primários de ovário) favorecem metástase.

-Manual de Laudos.indb 477 22/10/13 2:12 PM

Da mesma maneira, tumores com envolvimento predominante da superfície ovariana sem envolvimento do parênquima são mais provavelmente originados na tuba ou no peritônio. Se o tumor envolve ou está centrado principalmente no hilo ovariano, pode se tratar de metástase, como já referido, ou ainda de lesão primária originada naquela topografia.

Se a tuba apresentar tumor, fazer cortes representativos para avaliar a distribuição topográfica e a relação do tumor com o epitélio tubário.

Em pacientes submetidas a salpingo-ooforectomia profilática por mutações dos genes BRCA ou com suspeita de risco aumentada de câncer hereditário anexial/mamário, pequenos carcinomas na superfície ovariana, potencialmente letais, podem não ser detectados em razão de exame macroscópico subótimo. Nesses casos, todos os tecidos ovarianos e tubários devem ser seccionados seriadamente e incluídos para exame microscópico, mesmo que não haja alterações macroscópicas. O infundíbulo e a extremidade distal fimbriada (2 cm distais) devem ser amputados e seccionados longitudinalmente. O istmo e a ampola devem ser cortados transversalmente em intervalos de 2 a 3 mm (protocolo **SEE-FIM** – *seccioning an extensively examining the fimbria*) (Figura 1).

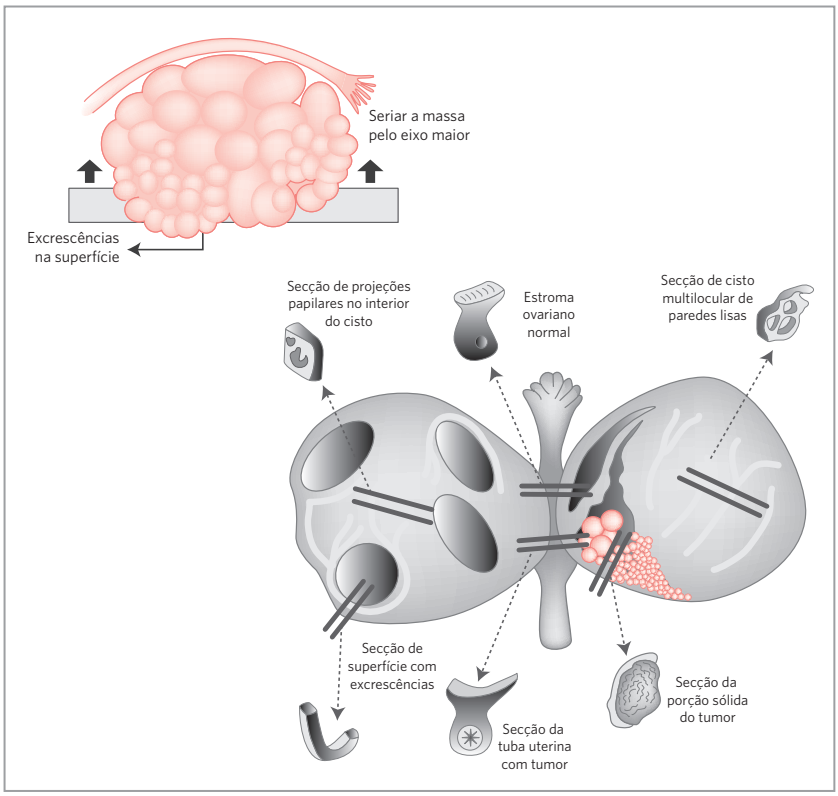
Se houver lesão tumoral na mucosa uterina, deve-se amostrá-la (conforme protocolo no capítulo 24 – Carcinomas do endométrio), documentando a ausência ou a presença e o padrão de acometimento miometrial ou outras lesões associadas, no intuito de se analisar a relação com a lesão tumoral ovariana (se são independentes ou metástases de um órgão para o outro). Na determinação da relação entre carcinomas endometrioides presentes em ovário(s) e útero (condição na qual existe possibilidade significativa de neoplasias sincrônicas independentes), é importante também a documentação da presença de endometriose e/ou de componente adenofibromatoso no tumor ovariano.

Já em carcinomas serosos de alto grau (bem como em carcinomas de células claras e carcinossarcomas) envolvendo múltiplos órgãos pélvicos (condição na qual é mais provável que se trate de uma única lesão primária gerando metástases para as outras topografias), é importante a avaliação detalhada do endométrio macroscopicamente não tumoral, com o intuito de se afastar lesão neoplásica primária endometrial com metástase para ovário.

Mediante omento com lesão(ões) tumoral(is) macroscópica(s), submeter cortes representativos da(s) lesão(ões). No caso de omentos (ou de tecidos de outras topografias) com implantes associados a tumores *borderline* ou a teratomas imaturos ovarianos, submeter múltiplos cortes para avaliação microscópica. Se for detectada a presença de implantes nas lâminas originais, recomenda-se realizar múltiplos novos cortes histológicos para afastar invasividade (no caso de implantes associados a tumores *borderline*) ou imaturidade histológica (no caso de implantes associados a te-

-Manual de Laudos.indb 478 22/10/13 2:12 PM

Figura 1 Salpingo-ooforectomia por tumor ovariano.



ratomas imaturos), cuja presença possui conotação prognóstica e terapêutica. Na avaliação de omento macroscopicamente negativo, 5 a 10 secções devem ser submetidas à análise histológica, a fim de se detectar lesões microscópicas. Biópsias para estadiamento devem ser totalmente incluídas para exame histológico.

Para linfonodos com lesões macroscópicas, submeter cortes representativos. Linfonodos macroscopicamente negativos devem ser totalmente submetidos à análise histológica (idealmente um por cassete, a depender do tamanho). Os linfonodos menores do que 5 mm podem ser submetidos inteiros.

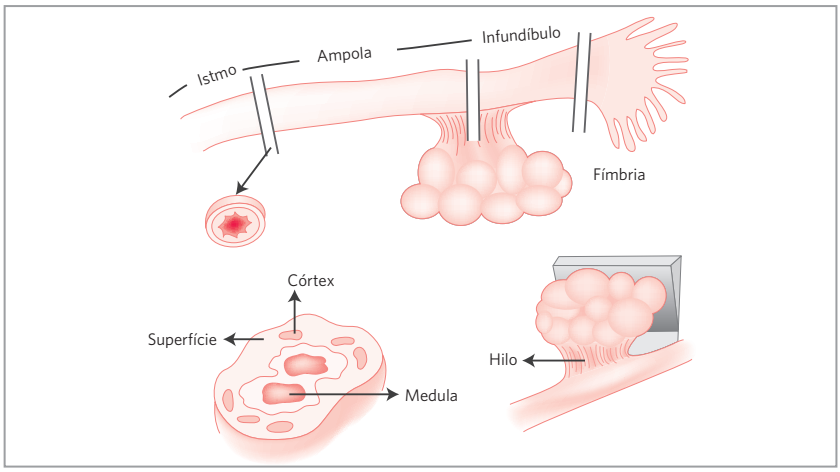
O apêndice cecal deve ser cuidadosamente avaliado para a presença de lesões em mucosa, serosa, parede e eventuais pontos de ruptura, em especial em casos de *Pseudomyxoma peritonei*, condição na qual deve ser totalmente incluído para análise microscópica quando macroscopicamente normal.

Tubas uterinas e ovários não tumorais: descrição adequada da tuba. Presença de fímbria ou não. Comprimento. Diâmetro maior e menor das áreas anatômicas cor-

-Manual de Laudos.indb 479 22/10/13 2:13 PM

respondentes, ou seja, istmo, ampola e infundíbulo. Superfície externa. Condições da luz: patente, obliterada e sinais de laqueadura. Seccionar a cada 0,5 cm e incluir uma secção de cada região. Descrever a parede. O ovário deve ser pesado e medido em três dimensões. Descrever a superfície externa. Cortar ao longo do eixo maior e o hilo. Incluir um corte a cada 2 cm do ovário não tumoral (Figura 2).

Figura 2 Anatomia da tuba uterina e do ovário.



VI.2 Laudo microscópico

As seguintes questões devem ser respondidas:

1. Qual procedimento foi realizado? Quais órgãos ou estruturas estão presentes?
2. Existe uma neoplasia?
3. A cápsula está intacta ou rota? A neoplasia acomete a superfície ovariana?
4. A neoplasia é epitelial? De tipo cordões sexuais/estroma? De células germinativas? Metastática?
5. Em caso de tumor *borderline*: há microinvasão? Carcinoma intraepitelial? Carcinoma microinvasivo?
6. O tumor envolve a tuba uterina adjacente ou o ligamento largo? Há envolvimento do ovário contralateral (se presente) e/ou de serosa tubária ou de paredes uterinas? O tumor acomete o omento? Há envolvimento de linfonodos?*
7. As biópsias dos tecidos para estadiamento mostram metástases ou implantes? Eles são do tipo invasivo ou não invasivo?
8. Em operações de tipo revisão ou *second look*: as aderências contêm neoplasia?

-Manual de Laudos.indb 480 22/10/13 2:13 PM

O laudo deve especificar os itens discutidos a seguir.

*** Nota:** Descrever o número de linfonodos com neoplasia e o número total de linfonodos examinados e especificar a localização.

VI.2.1 Em neoplasias epiteliais: tipo(s) de epitélio(s) presente(s)

Seroso, endometrioide, de células claras e mucinoso são os subtipos mais comuns de carcinoma primário de ovário. Apesar de a definição de tumores epiteliais mistos da OMS requerer que o segundo ou o terceiro componente represente mais de 10% do tumor, é recomendável que todos os diferentes subtipos morfológicos detectados sejam citados (mesmo que cada um individualmente não represente 10% do tumor), visto que mesmo a presença em quantidade mínima de um subtipo histológico mais agressivo pode ter implicação prognóstica desfavorável. Cabe aqui ressaltar que a descrição com quantificação dos diferentes componentes também pode ter implicação prognóstica e terapêutica em neoplasias não epiteliais, como em casos de tumores mistos *germinativos* malignos.

VI.2.2 Em neoplasias epiteliais: se o tumor é benigno,* borderline *ou maligno

VI.2.3 O grau de diferenciação

- Os carcinomas serosos do ovário (bem como os da tuba uterina e do peritônio) devem ser graduados em um sistema binário como de baixo ou alto grau. Essa distinção é baseada primariamente na avaliação de atipias nucleares na área em que o tumor tem a aparência mais atípica. Estudo recente demonstra que tal gradação binária é altamente reprodutível. No carcinoma seroso de baixo grau, os núcleos são uniformes com discreta atipia e com menos de 12 mitoses a cada 10 campos de grande aumento (o índice mitótico é de aproximadamente 2/10 campos de grande aumento). Não há necrose ou células gigantes multinucleadas. Os carcinomas serosos de alto grau mostram atipia nuclear de grau moderado a acentuado. Há mais de 12 mitoses a cada 10 campos de grande aumento. Necrose, células gigantes multinucleadas, bizarras, além de mitoses atípicas são frequentes. Carcinomas serosos de alto e baixo grau são doenças distintas.
- Carcinomas de células claras e carcinossarcomas são tumores de alto grau por definição (nestes últimos, é recomendável detalhar os componentes epitelial e mesenquimal, pois são informações que podem ter valor prognóstico).
- Carcinomas endometrioides devem ser graduados à maneira dos seus correspondentes uterinos, inclusive no que se refere a considerar a variante glandular de carcinoma seroso de alto grau em tumores com atipia citológica desproporcional ao grau arquitetural e extensa. Em tumores predominantemente sólidos, potencialmente diagnosticáveis como carcinomas endometrioides grau 3 (Figo), a possibilidade de carcinoma seroso de alto grau também deve ser afastada.

-Manual de Laudos.indb 481 22/10/13 2:13 PM

- Não há um sistema de graduação específico para carcinomas mucinosos. Recomenda-se que se utilize o mesmo sistema de graduação aplicado aos carcinomas endometrioides (p. ex., Figo).

VI.2.4 Graduação histológica de teratomas imaturos (e de seus implantes)

É realizada por meio da avaliação da quantidade de tecidos imaturos (embrionários). O elemento imaturo mais comumente presente e utilizado na graduação é o tecido neural imaturo (neuroepitélio). A diferença prognóstica e terapêutica mais importante é entre o grau I (baixo grau) e os graus II e III (alto grau). O diagnóstico de teratoma imaturo não é apropriado para casos ocasionais em que um ou poucos microfocos de tecido imaturo são detectados em teratomas císticos maduros típicos.

- Grau I – Raros focos de neuroepitélio (ocupando não mais do que um campo de pequeno aumento por/em qualquer lâmina).
- Grau II – O neuroepitélio ocupa mais do que 1 até 3 campos de pequeno aumento por/em qualquer lâmina.
- Grau III – Proeminente quantidade de neuroepitélio (4 ou mais campos de pequeno aumento por/em qualquer lâmina).
- Grau 0 (grau aplicado apenas a implantes tumorais) – Composto totalmente por tecidos maduros (geralmente tecido glial sem atividade mitótica).

VI.2.5 Graduação histológica de tumores de Sertoli-Leydig

Estes tumores são subdivididos em bem diferenciados, de diferenciação intermediária e pouco diferenciados, com base na forma e no grau de diferenciação tubular do componente de células de Sertoli (cuja quantidade – assim como ocorre com as células de Leydig – diminui com o aumento do grau da neoplasia) e na presença e na quantidade de estroma gonadal primitivo. Elementos heterólogos e/ou de padrão retiforme podem ser observados em todas as formas, exceto na bem diferenciada.

VI.2.6 Detectar se o tumor está confinado à substância do ovário ou se está presente na superfície ovariana

VI.2.7 Tecidos envolvidos por tumor (tubas uterinas, omento, peritônio ou outros)

- Tuba uterina: especificar o sítio de envolvimento tumoral (serosa ou mucosa).
- Omento: especificar o aspecto macroscópico e medir o tamanho do maior depósito tumoral (para fins de estadiamento). Deve ser realizada extensa amostragem do omento se, na avaliação microscópica inicial, forem detectados implantes não invasivos, a fim de se excluir a presença de implantes invasivos (indicadores de pior prognóstico e de possível tratamento quimioterápico complementar).

VI.2.8 Citologia de líquidos

Deve ser correlacionada (feita conjuntamente) com a avaliação histopatológica, pois, em uma avaliação isolada de uma amostra citológica, a presença de células

-Manual de Laudos.indb 482 22/10/13 2:13 PM

epiteliais serosas em líquido peritoneal de paciente portadora de tumor seroso *borderline* pode gerar um diagnóstico errôneo de citologia "positiva para células neoplásicas malignas". Incorporar o resultado do exame citopatológico ao laudo do exame histopatológico final.

Nota: As neoplasias de ovário epiteliais (principalmente as serosas) são frequentemente bilaterais. No caso de ambos os ovários estarem comprometidos, emitir laudo para cada um dos ovários seguindo o modelo fornecido. Acrescentar ao diagnóstico final os diagnósticos dos órgãos que frequentemente são ressecados em conjunto com os ovários neoplásicos.

VI.3 Tumores epiteliais – conceitos e definições

VI.3.1 Cistadenoma com atipia/proliferação focal

Tumor benigno com até 10% de área(s) com morfologia de padrão *borderline*. Em contrapartida, se qualquer área ou foco com morfologia de padrão *borderline* for encontrado no componente de superfície ovariana de um tumor seroso, é importante já classificar a neoplasia como tumor seroso *borderline* (em razão do potencial de comportamento mais agressivo com formação de implantes peritoneais).

VI.3.2 Tumor seroso borderline, *variante micropapilar*

Já é uma entidade reconhecida. Para tal diagnóstico, deve ser encontrada uma área de pelo menos 5 mm com características de tumor micropapilar (ou cribriforme) em um tumor seroso *borderline* convencional. O carcinoma seroso de baixo grau provavelmente se origina a partir de tumor seroso *borderline* de padrão micropapilar em sequência adenoma-carcinoma. São mais frequentemente bilaterais (no mínimo parcialmente), exofíticos e mais frequentemente associados a implantes peritoneais do que os tumores serosos *borderline* convencionais. Devem ser bem amostrados por causa também da maior probabilidade de conter focos de invasão estromal franca em comparação aos tumores serosos *borderline* convencionais.

VI.3.3 Implantes (apenas para tumores serosos ou seromucinosos borderline*)*

A amostragem do tecido subjacente é crucial para avaliação de invasão.

*VI.3.3.1 Implantes invasivos**

- Podem macroscopicamente se apresentar sob a forma de pequenas massas estreladas.
- As glândulas são distribuídas desordenadamente, invadindo tecidos normais (principalmente o omento).
- Bordas irregulares.
- Reação fibrosa frouxa ou densa sem inflamação significativa.
- Proliferação epitelial geralmente dominante.
- Características nucleares de adenocarcinoma de baixo grau.

-Manual de Laudos.indb 483 22/10/13 2:13 PM

- Frequentemente associados a implantes não invasivos.

*** Nota:** Um implante invasivo pode: (a) ser uma metástase de um tumor seroso *borderline* que contenha focos não amostrados (ocultos) de invasão; (b) representar o desenvolvimento de um carcinoma peritoneal primário independentemente do tumor seroso *borderline* a partir de foco de endossalpingiose; (c) ser resultado da proliferação de células neoplásicas implantadas em um microambiente mais permissível ao desenvolvimento de invasão estromal. É sinônimo de adenocarcinoma seroso de baixo grau. A maioria é encontrada no omento.

VI.3.3.2 Implantes não invasivos

- Extensão em septos fibrosos interlobulares do omento.
- Sem infiltração desordenada do tecido subjacente.

VI.3.3.2.1 Tipo desmoplásico*

- A proliferação se apresenta macroscopicamente sob a forma de pequenas placas ou nódulos aderidos à superfície peritoneal.
- Dentro do omento, pode se apresentar sob a forma de finas traves esbranquiçadas de tecido fibroso representando septos expandidos entre lóbulos de gordura.
- Ninhos de células, glândulas e papilas proliferam em proeminente fundo de tecido fibroblástico ou de tecido de granulação denso (que tipicamente constitui mais de 50% ou a maioria da lesão), com margens bem definidas.

*** Nota:** Lesões "em placa" na superfície ovariana ou em septos por entre nódulos tumorais em tumores serosos *borderline* são denominadas autoimplantes e têm as mesmas características morfológicas dos implantes não invasivos do tipo desmoplásico.

VI.3.3.2.2 Tipo epitelial

- Pode aparecer como minúsculas lesões granulares.
- Preenche espaços submesoteliais.
- Proliferação com papilas ramificantes hierarquizadas, compostas predominantemente por células epiteliais.
- Não há reação estromal.
- Presença de frequentes corpos psamomatosos.

VI.3.4 Microinvasão

Tumor ovariano epitelial com características *borderline* exibindo invasão inicial do estroma, caracterizado pela presença no estroma de células neoplásicas isoladas ou em pequenos grupos e com espaços claros ao redor, morfologicamente similares às células do componente não invasivo no que se refere ao grau de atipia nuclear, e com citoplasma amplo. Um ou mais focos podem estar presentes. Nenhum deve exceder 10 mm quadrados. Em artigos provenientes de eventos patrocinados, pelo Na-

-Manual de Laudos.indb 484 22/10/13 2:13 PM

tional Institutes of Health (NIH), alguns dados foram acrescentados sobre tumores *borderline*. Microinvasão: discussão sobre 3 ou 5 mm na maior dimensão (maior aceitação: 5 mm na maior dimensão). Lesões maiores do que 5 mm devem ser diagnosticadas como carcinomas (critérios mínimos: se há um diagnóstico de carcinoma, indicar o tamanho da área de invasão).

VI.3.5 Carcinoma microinvasivo

Origina-se em tumores *borderline* nos quais o componente não invasivo contém carcinoma intraepitelial (para tumores mucinosos, além de atipia acentuada associada a numerosas mitoses, alguns autores também consideram padrão intraglandular cribriforme e/ou crescimento intraglandular papilar sem estroma como critérios de carcinoma intraepitelial). Um ou mais focos podem estar presentes. Nenhum deve exceder 10 mm quadrados ou 5 mm na maior dimensão.

VI.4 Fatores e características morfológicas de valor prognóstico em neoplasias ovarianas epiteliais

***VI.4.1 Tumores serosos* borderline**

- Estádio avançado ao diagnóstico: é o indicador prognóstico mais importante.
- Envolvimento da superfície ovariana: probabilidade marcadamente aumentada de disseminação extraovariana.
- Implantes extraovarianos (presentes em 20 a 40% dos casos): associados a risco significativo de recorrência e progressão para carcinoma invasivo. Implante invasivo é o indicador prognóstico mais importante em pacientes com doença em estádio avançado. Implantes não invasivos estão associados a cerca de 50% de recorrência (um terço dessas recorrências ocorrendo após 10 anos ou mais da ressecção do tumor primário) e a 25% de mortes por doença recorrente (na maioria das vezes, a doença recorrente é representada por carcinoma seroso de baixo grau) em estádios II e III.
- Arquitetura micropapilar: probabilidade aumentada de implantes extraovarianos (mesmo em tumores totalmente intracísticos; porém, na ausência de doença extraovariana, não tem significado prognóstico). Marcador de doença potencialmente mais agressiva e deve implicar avaliação detalhada de estádio e invasividade de implantes extraovarianos.
- Microinvasão: o padrão clássico (células isoladas, em pequenos grupos ou em papilas simples) não tem sido consistentemente demonstrado como indicador prognóstico adverso independentemente do estádio e da presença de implantes invasivos em tumores em estádio avançado. Já os padrões de microinvasão com micropapilas complexas, macropapilas invertidas e glândulas cribriformes menos comuns estão associados à maior probabilidade de lesão invasiva mais extensa e,

-Manual de Laudos.indb 485 22/10/13 2:13 PM

portanto, a amostragem de tumores com esses padrões de microinvasão (considerados por alguns autores como tumores serosos *borderline* com carcinoma microinvasivo) deve ser extensa, no intuito de se excluir carcinoma seroso de baixo grau francamente invasivo.

- Envolvimento linfonodal: comum (cerca de 30% dos casos), geralmente associado à presença de implantes peritoneais e de endossalpingiose linfonodal (esta adjacente a ou aparentemente constituindo parte do depósito de tumor no linfonodo). Não possui associação significativa com prognóstico. A presença de agregados nodulares intralinfonodais de tumor medindo mais do que 1 mm (sem tecido linfoide de permeio, frequentemente associados a estroma desmoplásico e a arquitetura micropapilar – que poderiam na realidade corresponder a adenocarcinoma seroso de baixo grau metastático) correlaciona-se a prognóstico adverso – característica esta, porém, não validada de maneira independente.

VI.4.2 Carcinomas (todos os subtipos)

Em doença avançada, o fator prognóstico mais importante é a presença ou não de doença residual depois do tratamento cirúrgico inicial. Mesmo pacientes em estádios avançados sem doença residual têm prognóstico consideravelmente melhor do que aquelas com doença residual mínima ou volumosa. Não é somente o tamanho da lesão residual que é importante, mas também o número de sítios de envolvimento por tumor residual (volume tumoral).

- O estádio é o principal fator prognóstico.
- Tipo histológico: para doença estádio I, os carcinomas endometrioides apresentam melhor sobrevida doença–específica em 10 anos (90%), em comparação aos carcinomas de células claras e mucinosos (70%) e aos carcinomas serosos (40%). Carcinomas de células claras, mucinosos e serosos de baixo grau não apresentam boa resposta à quimioterapia.
- Grau histológico: lesões bem diferenciadas têm prognóstico melhor do que as pouco diferenciadas, quando os estádios são comparáveis.

VI.4.3 Carcinomas serosos de alto grau

- O principal fator prognóstico em pacientes com neoplasias deste tipo (que frequentemente se apresentam em estádio avançado) é se o tumor foi completamente ressecado na primeira cirurgia, sem doença macroscópica residual.
- Linfócitos CD8-positivos intraepiteliais e perda de BRCA (câncer hereditário) estão associados a prognóstico favorável.

VI.4.4 Tumores endometrioides

- *Borderline*: tem excelente prognóstico (incluindo casos com microinvasão ou carcinoma intraepitelial).

-Manual de Laudos.indb 486 22/10/13 2:13 PM

- Carcinomas: possuem tendência a se apresentar em estádio inicial ao diagnóstico e menor frequência de ascite quando comparados a carcinomas serosos (mesmo em estádios mais avançados).

VI.4.5 Carcinomas de células claras

Têm taxas de sobrevida em 5 anos para doença em estádio I, intermediárias entre carcinomas serosos de alto grau (significativamente piores) e carcinomas endometrioides (significativamente melhores).

VI.4.6 Tumores mucinosos

- *Borderline*: são geralmente benignos. Apesar de dados de literatura escassos no que se refere a tumores com microinvasão e/ou carcinoma intraepitelial, o comportamento reportado também tem sido benigno em quase todos os casos. Relatos mais raros de estádio avançado e/ou morte por tumor podem estar relacionados a focos de invasão mais extensa não amostrados ou (mais provavelmente) a tumor metastático simulando tumor primário *borderline*, *borderline* com microinvasão, *borderline* com carcinoma intraepitelial ou mesmo microinvasivo. Metástases ovarianas também podem explicar recorrências em tumores diagnosticados como cistoadenomas de ovário.
- Carcinoma: o padrão de invasão do tipo expansivo/confluente tem se associado a melhor prognóstico quando comparado ao padrão de invasão do tipo infiltrativo. Cabe aqui ressaltar que este "pior prognóstico" associado ao padrão de invasão do tipo infiltrativo pode ser na realidade a lesão metastática em ovário simulando tumor primário, a qual mais comumente apresenta padrão de invasão infiltrativo. Vale também lembrar que o carcinoma mucinoso primário de ovário bilateral e/ou em estádio avançado é uma entidade rara, devendo ser afastada a possibilidade de metástases.

VI.5 Fatores e características morfológicas de valor prognóstico em algumas neoplasias ovarianas não epiteliais

- Tumores de células da granulosa: o estádio é o principal indicador prognóstico. Todos os tumores têm potencial de malignidade e podem desenvolver extensão extraovariana ou recorrências pélvicas/abdominais baixas. Em pacientes em estádio I (a maioria), idade mais jovem, tamanho maior do que 5 cm, atividade mitótica de mais do que 5 mitoses por cada 10 CGA, invasão linfovascular, ruptura tumoral e aneuploidia se associaram a pior prognóstico (em tumores do tipo adulto) em alguns estudos.
- Tecoma: raramente um tecoma luteinizado com atipias e atividade mitótica pode metastatizar. Pacientes com tecomas luteinizados associados à peritonite esclerosante podem evoluir com obstrução intestinal, que pode levar à morte, porém não têm sido relatadas recorrências ou metástases. A maioria dos tumores do tipo con-

-Manual de Laudos.indb 487 22/10/13 2:13 PM

vencional e luteinizado é benigna, com raras exceções. Em virtude da associação com hiperplasia ou carcinoma endometrial, é indicada amostragem do endométrio.

- Fibromas celulares e fibromas celulares mitoticamente ativos: raramente fibromas celulares recorrem na pelve ou no abdome superior (ou porção superior do abdome), com frequência após longo intervalo, particularmente se havia aderências ou ruptura tumoral por ocasião do diagnóstico, condições nas quais o seguimento a longo prazo deve ser realizado.
- Tumores de Sertoli-Leydig: estádio, grau de diferenciação, ruptura tumoral, presença de componente retiforme ou elementos heterólogos. Tumores pobremente diferenciados, bem como tumores com elementos retiformes ou heterólogos mesenquimais, geralmente estão associados a um comportamento mais agressivo.
- Tumores dos cordões sexuais/estroma de tipo misto ou não classificados: os tumores de cordão sexual com túbulos anulares associados à síndrome de Peutz-Jeghers geralmente são benignos; 25% dos tumores não associados a essa síndrome têm comportamento maligno. Tumores de padrão infiltrativo e aqueles com 3 a 4 mitoses por cada 10 campos de grande aumento são agressivos. No entanto, é difícil a avaliação de casos individuais. Alguns tumores produzem hormônio antimülleriano e/ou alfa-inibina, e esses marcadores tumorais podem ser úteis para monitorar o curso da doença.
- Tumores de células esteroidais: pouco menos da metade dos tumores de células esteroidais é maligna. Estes em geral têm tamanho de 7 cm ou mais, atipia nuclear grau moderado a acentuado, 2 ou mais mitoses por 10 CGA, áreas de hemorragia e necrose. Ocasionalmente, à maneira de outras neoplasias endócrinas, o comportamento pode ser imprevisível, e tumores sem as características mencionadas podem ter um comportamento agressivo. Já o luteoma estromal e os tumores de células de Leydig são benignos.
- *Struma ovarii* (casos proliferantes): aderências, ascite (maior ou igual a 1 L) ou ruptura na serosa.
- Carcinoma em teratoma: a disseminação extraovariana está associada a pior prognóstico. Características favoráveis em tumores estádio I: melhor grau de diferenciação e ausência de invasão angiolinfática.
- Tumor dos seios endodérmicos: estádio III ou IV e tumores com citorredução subótima estão associados a prognóstico menos favorável.

VI.6 Características associadas a metástases ovarianas

- Envolvimento bilateral.
- Tamanho relativamente pequeno (menor do que 13 cm).
- Padrão nodular de envolvimento, com variados padrões de crescimento dos nódulos.

-Manual de Laudos.indb 488 22/10/13 2:13 PM

- Padrão de invasão estromal infiltrativo.
- Depósitos tumorais microscópicos na superfície.
- Invasão linfovascular proeminente (especialmente no hilo).
- Infiltração de células isoladas e células em anel de sinete.
- Células flutuando em mucina.
- Disseminação extraovariana.

Nenhum desses aspectos é patognomônico de metástase. Carcinomas mucinosos metastáticos em ovário podem simular qualquer padrão citoarquitetural de neoplasia mucinosa primária (carcinoma, *borderline* e suas variantes, cistoadenoma). Algumas metástases, como de adenocarcinomas cervicais e colorretais, podem ser não incomumente unilaterais e volumosas.

VI.7 Lesões mucinosas peritoneais associadas a lesões ovarianas

VI.7.1 Pseudomyxoma peritonei

Por muitos anos esta síndrome (definida como a presença de ascite mucinosa, frequentemente volumosa e extensa, contendo um número variado de células epiteliais mucossecretoras) foi interpretada como manifestação secundária a disseminação peritoneal de tumor mucinoso *borderline* de tipo intestinal primário do ovário. Na última década, vários estudos indicaram que esta condição é mais comumente associada à ruptura de tumor mucinoso de baixo grau primário do apêndice cecal.

Pseudomixoma peritoneal ou *Pseudomyxoma peritonei* é essencialmente um termo clínico (e não um diagnóstico anatomopatológico), no qual podem ser utilizados os termos:

- Adenomucinose peritoneal disseminada*:* quando há predomínio de mucina, com quantidade escassa de epitélio, o qual exibe aspecto morfológico benigno, hiperplásico e*/*ou com atipia*/*displasia de baixo grau. Esta condição está mais tipicamente relacionada a lesões mucinosas císticas rotas de baixo grau do apêndice cecal (daí a possibilidade da utilização alternativa do termo neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice disseminada para estes casos). Não devem ser utilizadas as terminologias "tumor *borderline*" ou "tumor de baixo potencial de malignidade" (que poderiam remeter a lesões primárias ovarianas, excepcionais nestes casos). Do mesmo modo, a fim de se distinguir esta condição de variantes altamente proliferativas e agressivas, também é recomendável não utilizar a terminologia "carcinoma mucinoso" (bem diferenciado). Segundo alguns autores, apesar de se tratar de condição relativamente indolente, com baixas taxas de proliferação, ausência de invasão de tecido adiposo do omento, metástase linfonodal ou

-Manual de Laudos.indb 489 22/10/13 2:13 PM

disseminação extra-abdominal, o uso da terminologia "carcinomatose mucinosa peritoneal de baixo grau" nestes casos poderia ser justificado pela morbimortalidade significativa associada à obstrução intestinal recorrente.

- Adenocarcinoma mucinoso metastático ou carcinomatose mucinosa peritoneal de alto grau: quando há quantidade importante de células epiteliais malignas, incluindo células em anel de sinete. Trata-se de uma condição clinicamente agressiva, com altas taxas de proliferação e pode derivar de qualquer carcinoma mucinoso.

VI.8 Critérios para o diagnóstico de carcinoma primário da tuba uterina (OMS)

1. O tumor deve estar macroscopicamente localizado dentro da tuba ou em sua extremidade fimbriada.
2. O útero e os ovários não devem conter carcinoma ou, se presente, este deve ser claramente diferente da lesão tubária:
   - A presença de carcinoma intraepitelial na mucosa tubária adjacente ao carcinoma pode ser útil para auxiliar na confirmação do sítio primário tubário da neoplasia.
   - A maioria dos carcinomas tubários é de tipo seroso ou endometrioide.
   - A localização em extremidade fimbriada pode ter implicação prognóstica desfavorável (em comparação a tumores em outras topografias tubárias) por causa do acesso facilitado das células neoplásicas à cavidade peritoneal.

VI.9 Critérios para o diagnóstico de carcinoma primário do peritônio (GOG)

1. Ambos os ovários devem ser normais em tamanho ou aumentados por processo benigno.
2. O envolvimento em sítios extraovarianos deve ser mais extenso do que o envolvimento da superfície de qualquer um dos ovários.

O envolvimento tumoral ovariano deve ser inexistente, ou confinado ao epitélio de superfície sem invasão estromal ou envolver o estroma cortical com dimensões tumorais menores do que 5 × 5 mm:

- A maioria dos carcinomas primários do peritônio é do tipo seroso.
- Se há histórico de ooforectomia, o laudo deve ser revisto para confirmar ausência de carcinoma. Se a ooforectomia ocorreu nos últimos 5 anos, deve ser realizada revisão de lâminas para documentar ausência de carcinoma. Tumores primários do colo do útero, endométrio, ovários e tubas devem ser excluídos.

-Manual de Laudos.indb 490 22/10/13 2:13 PM

VI.10 Imuno-histoquímica

Deve ser sempre interpretada com base nos achados clínicos, intraoperatórios, macroscópicos e microscópicos. Na maioria dos casos, a análise cuidadosa dos dados morfológicos permite a distinção confiável entre tumores primários e metastáticos. Além disso, é importante ressaltar que a obtenção de cortes adicionais de tecido tumoral pode ser mais elucidativa do que a realização de exame imuno-histoquímico.

A seguir, serão apresentadas algumas informações sobre imuno-histoquímica em neoplasias ovarianas epiteliais (primárias e metastáticas) e germinativas.

VI.10.1 Imunofenótipos de carcinomas ovarianos (Tabela 4)

Observações:

- Tumores mucinosos de tipo mulleriano: positivos para CK7, CA125, RE e RP.
- CK7: carcinomas colorretais com fenótipo mucinoso frequentemente exibem positividade focal.
- CK20: a imunoexpressão costuma ser heterogênea nos tumores primários ovarianos, tendendo a ser mais difusa em áreas mais atípicas (*borderline* e carcinomatosas). Carcinomas colorretais com fenótipo mucinoso frequentemente exibem positividade difusa.
- CDX2: células de diferenciação escamosa morular em carcinomas endometrioides são comumente positivas.
- WT1: é mais frequentemente positivo em carcinomas serosos de origem tubo/ovariana/peritoneal do que em carcinomas serosos primários do endométrio.
- TTF1: pode ser positivo em adenocarcinomas uterinos e ovarianos.
- P16: pode ser negativo em adenocarcinomas cervicais (do colo uterino) não relacionados a HPV.
- Betacatenina: muito mais frequentemente positiva (nuclear) em carcinomas mucinosos colorretais metastáticos do que em carcinomas mucinosos primários de ovário. Células de diferenciação escamosa morular em carcinomas endometrioides são comumente positivas.
- HNF1-beta: frequentemente positivo em carcinomas de células claras.
- PAX 8: carcinomas serosos (ou endometrioides) ovarianos são geralmente positivos; carcinomas de mama (que podem ser WT1 positivos) são geralmente negativos.
- DPC4: negativo em 50% dos adenocarcinomas ductais do pâncreas.
- CD10: positivo em carcinomas de células claras renais.
- P63, uroplaquina, trombomodulina, CK20: positivos em carcinomas transicionais urinários e negativos nos carcinomas ovarianos de padrão transicional. Positivos em tumores de Brenner (benignos e *borderline*; p63: negativo nos malignos).

-Manual de Laudos.indb 491 22/10/13 2:13 PM

Tabela 4 Imunofenótipos de carcinomas ovarianos (padrões mais comuns).

	CK7	CK20	CA125	CEA	RE	CDX2	CA19.9	WT1	TTF1	P16	GCDFP15
Ovariano seroso P	D	N	D	N	T	N	N	D	N	D	N
Ovariano endometrioide P	D	N	D	N	D	N,F	N	N	N	N	N
Ovariano de células claras P	D	N	D	N	N	N	N	N	N	N	N
Ovariano mucinoso, de tipo gastrointestinal P	D,F	F,D	N	F,D	N	F	D	N	N	N	N
Cervical uterino M	D	N	D	D	N,F	N	N	N	N	D	N
Colorretal M	N	D	N	D	N	D	D	N	N	N,F	N
Apêndice cecal M	N	D	N	D	N	D	T	N	N	N	N
Gástrico M	T	T	T	F,D	N	T	T	N	N	N	N
Pancreático M	T	T	T	F,D	N	F,D	F,D	N	N	N	N
Biliar M	T	T	N	F,D	N	F,D	F,D	N	N	N	N
Mama M	D	N	N,F	N	T	N	N	N	N	N	F,D
Pulmonar M	D	N	N	T	N	N	N	N	D	N	N
Renal de células claras M	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

D: difuso; N: negativo; F: focal; T: todas as possibilidades; P: primário; M: metastático.

-Manual de Laudos.indb 492 22/10/13 2:13 PM

VI.10.2 Imunofenótipos de neoplasias germinativas ovarianas

Tabela 5 Imunofenótipos de neoplasias germinativas ovarianas (padrões mais comuns).

	Carcinoma embrionário	Tumor dos seios endodérmicos	Disgerminoma
CK	+, membrana	+, citoplasma	-
CK7	variável	-	-
EMA	-	-	-
CD30	+, membrana	-	-
CD117	-	-	+, membrana
D2-40	-	-	+
OCT4	+, núcleo	-	+
NANOG	+, núcleo	-	+
SALL-4	+, núcleo	+	+
SOX2	+, núcleo	-	-
GLIP-3	-	+	-
AFP	-	+	-

Notas:
AFP: muitos tumores dos seios endodérmicos são apenas focalmente positivos e alguns podem ser mesmo negativos.
PLAP: comumente positivo em disgerminoma e em tumor dos seios endodérmicos.
Beta-HCG: positivo citoplasmático em células sinciciotrofoblásticas de disgerminomas (e também em carcinomas com diferenciação trofoblástica).
OCT4 e glipican-3 (GLIP-3): podem ser positivos em carcinomas de células claras.

VI.11 Exames complementares em tumores de cordão sexual-estroma

VI.11.1 Reticulina

- Rica e pericelular no tecoma.
- Pobre e alveolar nos tumores de células da granulosa.

VI.11.2 Imuno-histoquímica

- CK7 e EMA: negativos.
  - EMA pode ser positivo em tumor de células da granulosa juvenil.
- AE1/AE3: pode ser positivo em vários tumores de cordão sexual-estroma.

-Manual de Laudos.indb 493 22/10/13 2:13 PM

- Vimentina, inibina e calretinina: geralmente positivos.
  - Inibina pode ser negativa (inclusive em tumores de células da granulosa do tipo adulto típicos) e também comumente em fibromas e tumores de Sertoli-Leydig pobremente diferenciados.
  - Inibina e calretinina (fortemente) positivas em células luteinizadas não neoplásicas.
- WT1, melan–A, receptores hormonais, CD10, CD99, S100: podem ser positivos.
  - WT1: útil na distinção de tumores endometrioides.
  - CD56: forte sensibilidade.
  - CD10: negativo em fibromas; positivo em tumor estromal microcístico positivo; a positividade é mais forte em sarcomas estromais endometrioides do que em tumores de cordão sexual-estroma (nestes últimos, geralmente é de baixa intensidade).
- Tumores de células esteroidais: HMB-45 e melan–A: positivos; MART-1: negativo.

VI.12 Classificação das neoplasias ovarianas, de tipo epitélio/estroma, segundo a última edição destas lesões pela OMS e pelos respectivos códigos internacionais de doenças

VI.12.1 Tumores serosos

Malignos

- Adenocarcinoma 8441/3
- Adenocarcinoma papilífero de superfície 8461/3
- Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno) 9014/3

Borderline 8442/1

- Tumor cístico papilífero 8462/1
- Tumor papilífero de superfície 8463/1
- Adenofibroma, cistoadenofibroma 9014/1

Benignos

- Cistoadenoma 8441/0
- Cistoadenoma papilífero 8460/0
- Papiloma de superfície 8461/0
- Adenofibroma, cistoadenofibroma 9040/0

VI.12.2 Tumores mucinosos

Malignos

- Adenocarcinoma 8480/3
- Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno) 9015/3

-Manual de Laudos.indb 494 22/10/13 2:13 PM

Borderline 8472/1

- Tipo intestinal
- Endocervical-símile

Benignos

- Cistoadenoma 8470/0
- Adenofibroma e cistoadenofibroma 9015/0
- Tumor cístico mucinoso com nódulos murais
- Tumor cístico mucinoso com *Pseudomyxoma peritonei* 8480/3

VI.12.3 Tumores endometrioides incluindo variantes com diferenciação escamosa

Malignos

- Adenocarcinoma, SOE 8380/3
- Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno) 8381/3
- Tumor mulleriano misto maligno (carcinossarcoma) 8950/3
- Adenossarcoma 8933/3
- Sarcoma estromal endometrioide (baixo grau) 8930/3
- Sarcoma indiferenciado ovariano 8805/3

Borderline

- Tumor cístico 8380/1
- Adenofibroma e cistoadenofibroma 8381/1

Benignos

- Cistoadenoma 8380/0
- Adenofibroma e cistoadenofibroma 8381/0

VI.12.4 Tumores de células claras

Malignos

- Adenocarcinoma 8310/3
- Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno 8313/3

Borderline

- Tumor cístico 8380/1
- Adenofibroma e cistoadenofibroma 8381/1

Benignos

- Cistoadenoma 8380/0
- Adenofibroma e cistoadenofibroma 8381/0

VI.12.5 Tumores de células transicionais

Malignos

- Carcinoma de células transicionais (tipo não Brenner) 8120/3
- Tumor de Brenner maligno 9000/3

Borderline

- Tumor de Brenner *borderline* 9001/1
- Variante proliferante 9001/1

-Manual de Laudos.indb 495 22/10/13 2:13 PM

Benignos

- Tumor de Brenner 9000/0
- Variante metaplásica 9000/0

VI.12.6 Tumores de células escamosas

- Carcinoma espinocelular 8070/3
- Cisto epidermoide 3341/0

VI.12.7 Tumores epiteliais mistos (especificar componentes)

Definidos como mistura de 2 ou mais elementos dos 5 tipos principais: seroso, mucinoso, endometrioide, de células claras e Brenner/transicional. O segundo e/ou terceiro tipos devem representar pelo menos 10% do tumor epitelial.

- Maligno 8323/3
- *Borderline* 8323/1
- Benigno 8323/0

VI.12.8 Tumores indiferenciados e não classificados

- Carcinoma indiferenciado 8020/3
- Adenocarcinoma, SOE 8140/3

VI.13 Classificação dos tumores de cordões sexuais-estroma (OMS)

VI.13.1 Tumores de células da granulosa-estromais

Grupo de tumores de células da granulosa

- Tipo adulto 8620/1
- Tipo juvenil 8622/1

Grupo tecoma-fibroma

- Tecoma, SOE 8600/0
- Típico 8600/0
- Luteinizado 8601/0
- Fibroma 8810/0
- Fibroma celular 8810/1
- Fibrossarcoma 8810/3
- Tumor estromal com componente mínimo de cordões sexuais 8593/1
- Tumor estromal esclerosante 8602/0
- Tumor estromal com células em anel de sinete
- Não classificado (fibrotecoma)

VI.13.2 Grupo de tumores de células de Sertoli–estromais

Grupo de tumor de células de Sertoli-Leydig

-Manual de Laudos.indb 496 22/10/13 2:13 PM

- Bem diferenciado 8631/0
- De diferenciação intermediária 8631/1
- Variante com elementos heterólogos 8634/1
- Pouco diferenciado (sarcomatoide) 8631/3
- Variante com elementos heterólogos 8634/3
- Retiforme 8633/1
- Variante com elementos heterólogos 8634/1

Tumor de células de Sertoli 8640/1

Tumor de células de Leydig-estromal

VI.13.3 Tumores de cordões sexuais-estroma mistos ou não classificados

Tumor de cordões sexuais com túbulos anulare 8623/1

- Variante associada com síndrome de Peutz-Jeghers

Ginandroblastoma 8632/1

Tumor de cordões sexuais-estroma, não classificado 8590/1

VI.13.4 Tumores de células esteroidais

- Luteoma estromal 8610/0

Grupo de tumores de células de Leydig

- Tumor de células hilares 8660/0
- Tumor de células de Leydig, tipo não hilar 8650/1
- Tumor de células de Leydig, SOE 8650/1

Tumor de células esteroidais, SOE

- Bem diferenciado 8670/0
- Maligno 8670/3

VI.14 Tumores germinativos

- Disgerminoma 9060/3
- Tumor dos seios endodérmicos 9071/3
- Carcinoma embrionário 9070/3
- Coriocarcinoma 9100/3
- Poliembrioma 9072/3
- Teratoma imaturo (especificar grau) 9080/3
- Teratoma com transformação maligna 8070/3
- Tumor germinativo maligno misto (especificar componentes e porcentagens) 9085/3
- Teratoma maduro 9080/0
- Teratoma monodérmico (especificar tipo) _____

-Manual de Laudos.indb 497 22/10/13 2:13 PM

Bibliografia

Baker P, Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors. Inter J Gynecol Pathology 2004; 24:39-55.

Baker P, Oliva E. A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. Inter J Gynecol Pathology 2008; 27:353-65.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary. 2012. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Ovary_12protocol.pdf; acessado em: 19 de setembro de 2013.

Domizio P, Lowe D. Oophorectomy for neoplasia. In: Reporting Histopathology Sections. London: Chapman & Hall Medical, 1997.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA (eds.). AJCC cancer staging handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Hermanek P, Gospodarowicz, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. Ovarian cancer. In: Prognostic factors in cancer. New York: Springer, 1995.

Hruban RH, Westra WH, Phelps TH, Isacson C. Ovary and fallopian tube. In: Surgical pathology pissection: an illustrated guide. 2. ed. New York: Springer, 2003.

Kurman RJ, Shih IEM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. Int J Gynecol Pathol 2008; 27:151-60.

Kurman RJ (ed.). Blaustein's pathology of the female genital tract. 6. ed. New York: Springer, 2011.

Lester SC. Gynecological and perinatal pathology. In: Lester SC (ed.). Manual of surgical pathology. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2010.

McCluggage WG. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. J Clin Pathol 2008; 61:152-63.

Reichert RA (ed.). Diagnostic gynecologic and obstetric pathology: an atlas and text. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Robboy SJ, Anderson MC, Russell P (eds.). Robboy's Pathology of the female reproductive tract. 2. ed. London: Churchill Livingstone, 2008.

Rosai J (ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9. ed. Saint Louis: Mosby, 2004.

Santin CA, Garrido AS, Feijó A, Alvarez MCR. Parâmetos histológicos predictivos em los tumores serosos limítrofes del ovário. Patologia Rev Latino-Am 2003; 41:129-39.

Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligaments. In: Atlas of Tumor Pathology. Washington: AFIP, 1998.

Silverberg SG. Diagnostic problems in gynecologic pathology. California tumor tissue registry. 115 Semi-Annual Seminar December 7, 2003, San Francisco, CA.

Silverberg S. Borderline ovarian tumors: consensus, controversy, and continuing challenges. Pathol Case Rev 2006; 11:9-17.

-Manual de Laudos.indb 498 22/10/13 2:13 PM

Soslow RA (ed.). Current Concepts in gynecologic pathology: epithelial tumors of the gynecologic tract. Surgical pathology clinics. Philadelphia: Saunders, 2011.
Soslow RA, Tornos C (eds.). Diagnostic pathology of ovarian tumors. New York: Springer, 2011.
Tavassoli FA, Deville P (eds.). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC, 2003.
Wilkinson N, McCluggage WG. Standards and datasets for reporting cancers. Datasets for the histopathological reporting of neoplasms of the ovaries and fallopian tubes and primary carcinomas of the peritoneum. 3. ed. The Royal College of Pathologist, 2010.

-Manual de Laudos.indb 499 22/10/13 2:13 PM

28

CARCINOMA DO PÊNIS

Antonio Cubilla

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C60 Neoplasia maligna do pênis
C60.0 Prepúcio
C60.1 Glande
C60.2 Corpo do pênis
C60.8 Lesão invasiva do pênis
C60.9 Pênis, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Procedimento

☐ Biópsia incisional
☐ Biópsia excisional
☐ Circuncisão
☐ Penectomia parcial
☐ Penectomia total
☐ Outro (especificar) _____

IV. Achados macroscópicos

Sítio tumoral (se múltiplos sítios estiverem envolvidos, marcar todos os que se aplicarem)

☐ Glande
☐ Superfície mucosa do prepúcio

-Manual de Laudos.indb 500 22/10/13 2:13 PM

☐ Superfície cutânea do prepúcio
☐ Sulco coronal (sulco balanoprepucial)
☐ Pele do corpo peniano
☐ Uretra peniana

Focalidade tumoral

☐ Unicêntrico ☐ Multicêntrico

Tamanho do espécime _____ cm

Tamanho do tumor: maior dimensão _____ cm

Tipo de prepúcio

☐ Longo ☐ Médio
☐ Curto

Achados macroscópicos do tumor (marcar todos os que se aplicarem)

☐ Plano ☐ Verruciforme
☐ Ulcerado ☐ Necrose
☐ Polipoide ☐ Hemorragia
☐ Outros (especificar)_____

Base tumoral de infiltração

☐ Expansiva (base ampla)
☐ Infiltrativa, mas bem circunscrita
☐ Infiltrativa, irregular
☐ Outra (especificar) _____

Extensão macroscópica do tumor

Na glande

☐ O tumor envolve a lâmina própria
☐ O tumor envolve o corpo esponjoso
☐ O tumor envolve a túnica albugínea
☐ O tumor envolve o corpo cavernoso
☐ O tumor envolve a uretra distal (peniana)

No prepúcio

☐ O tumor envolve a lâmina própria
☐ O tumor envolve o darto
☐ O tumor envolve a pele prepucial

No corpo do pênis

☐ O tumor envolve a pele
☐ O tumor envolve o darto
☐ O tumor envolve a fáscia de Buck
☐ O tumor envolve o corpo cavernoso
☐ O tumor envolve a uretra proximal

-Manual de Laudos.indb 501 22/10/13 2:13 PM

Avaliação macroscópica das margens de ressecção

- ☐ Não podem ser avaliadas
- ☐ Macroscopicamente não envolvidas
- ☐ Macroscopicamente envolvidas

Apenas para espécimes de penectomia

- ☐ Uretral
- ☐ Tecidos periuretrais (lâmina própria, corpo esponjoso, fáscia de Buck)
- ☐ Corpos cavernosos
- ☐ Fáscia de Buck no corpo do pênis
- ☐ Pele
- ☐ Outras (especificar)_____

Para espécimes de circuncisão

- ☐ Margem do sulco coronal
- ☐ Margem cutânea

V. Achados microscópicos

V.1 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma de células escamosas
  - ☐ Usual (queratinizante)
  - ☐ Basaloide
  - ☐ Basaloide, variante papilífera
  - ☐ Warty (condilomatoso)
  - ☐ Warty (basaloide)
  - ☐ Verrucoso
  - ☐ Verrucoso, misto ou híbrido
  - ☐ *Cuniculatum*
  - ☐ Papilífero, SOE
  - ☐ Sarcomatoide
  - ☐ Pseudo-hiperplásico
  - ☐ Acantolítico (pseudoglandular)
  - ☐ Misto
  - ☐ Adenoescamoso
- ☐ Carcinoma de células claras
- ☐ Carcinoma neuroendócrino primário
- ☐ Doença de Paget
- ☐ Carcinoma anexial (especificar tipo) _____
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Carcinoma, tipo não pode ser determinado

V.2 Grau histológico

- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pobremente diferenciado

-Manual de Laudos.indb 502 22/10/13 2:13 PM

V.3 Marcadores prognósticos histológicos

1. Níveis anatômicos de invasão
2. Profundidade tumoral ou espessura (mm)
3. Margens de ressecção
4. Invasão vascular
5. Invasão perineural

V.3.1 Níveis anatômicos de invasão

Na glande

- ☐ O tumor envolve a lâmina própria
- ☐ O tumor envolve o corpo esponjoso
- ☐ O tumor envolve a túnica albugínea
- ☐ O tumor envolve o corpo cavernoso

No sulco coronal

- ☐ O tumor envolve a lâmina própria
- ☐ O tumor envolve o darto
- ☐ O tumor envolve a fáscia de Buck

No prepúcio

- ☐ O tumor envolve a lâmina própria
- ☐ O tumor envolve o darto
- ☐ O tumor envolve a pele prepucial

No corpo

- ☐ O tumor envolve a pele
- ☐ O tumor envolve o darto
- ☐ O tumor envolve a fáscia de Buck
- ☐ O tumor envolve o corpo esponjoso
- ☐ O tumor envolve o corpo cavernoso

Outras extensões

- ☐ Uretra peniana distal
- ☐ Uretra proximal
- ☐ Próstata
- ☐ Escroto
- ☐ Pele regional (pubiana, inguinal)

V.3.2 Espessura tumoral/profundidade _____ mm

V.3.3 Margens de ressecção

- ☐ Não podem ser avaliadas
- ☐ Histologicamente não envolvidas
- ☐ Histologicamente envolvidas (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 503 22/10/13 2:13 PM

Apenas para espécimes de penectomia

- ☐ Uretral
- ☐ Tecidos periuretrais (lâmina própria, corpo esponjoso, fáscia de Buck)
- ☐ Corpos cavernosos
- ☐ Fáscia de Buck no corpo do pênis
- ☐ Pele
- ☐ Outras (especificar) _____

Para espécimes de circuncisão

- ☐ Margem do sulco coronal
- ☐ Margem cutânea

V.3.4 Invasão vascular/linfática (vasos grandes/pequenos)

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.3.5 Invasão perineural (ver XII.10)

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

Achados patológicos adicionais

- ☐ Nenhum identificado
- ☐ Neoplasia peniana intraepitelial (PeIN)
  - ☐ Diferenciada
  - ☐ Indiferenciada
    - ☐ *Warty*
    - ☐ Basaloide
    - ☐ *Warty*/basaloide
    - ☐ Mista diferenciada/indiferenciada
  - ☐ Focal
  - ☐ Multifocal
  - ☐ Margens não envolvidas
  - ☐ Margens envolvidas (especificar a margem) _____
  - ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Líquen escleroso
- ☐ Hiperplasia escamosa
- ☐ Condiloma acuminado
- ☐ Outros (especificar) _____

VI. Estudos auxiliares

Imuno-histoquímica, hibridização *in situ*, PCR (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 504 22/10/13 2:13 PM

VII. Avaliação dos linfonodos inguinais

Linfadenectomia

- ☐ Biópsia de linfonodo-sentinela
- ☐ Inguinais (superficiais e profundos)
- ☐ Ilíacos externos
- ☐ Ilíacos internos
- ☐ Linfonodos pélvicos
- ☐ Outros (especificar) _____

Número de linfonodos envolvidos por local _____

Ruptura capsular

Invasão da gordura perinodal

VIII. Avaliação de secções de congelação

Margens de ressecção

- ☐ Uretra
- ☐ Corpos cavernosos
- ☐ Pele e fáscia do corpo
- ☐ Sulco coronal em espécimes de circuncisão
- ☐ Linfonodos-sentinela
- ☐ Outros linfonodos (especificar) _____

IX. Estadiamento patológico (pTNM)

T – Tumor primário

- ☐ TX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma *in situ*
- ☐ Ta – Carcinoma verrucoso não invasivo*
- ☐ T1a – O tumor invade o tecido conectivo subepitelial sem invasão linfovascular (ILV) e não é pouco diferenciado
- ☐ T1b – O tumor invade o tecido conectivo subepitelial com ILV ou é pouco diferenciado
- ☐ T2 – O tumor invade o corpo esponjoso ou cavernoso
- ☐ T3 – O tumor invade a uretra
- ☐ T4 – O tumor invade outras estruturas adjacentes

*** Nota:** A penetração expansiva larga (invasão) é permitida – a invasão destrutiva é contra o diagnóstico.

-Manual de Laudos.indb 505 22/10/13 2:13 PM

N – Linfonodos regionais

Definição de estágio clínico*

- ☐ cNX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ cN0 – Linfonodos inguinais visíveis ou palpáveis não são vistos
- ☐ cN1 – Linfonodo inguinal móvel palpável unilateral
- ☐ cN2 – Linfonodos inguinais móveis múltiplos
- ☐ cN3 – Massa nodal inguinal fixa palpável ou linfadenopatia pélvica unilateral ou bilateral

* **Nota:** Baseado em palpação e/ou imagens.

Definição de estágio patológico*

- ☐ pNX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases em um único linfonodo inguinal
- ☐ pN2 – Metástases em linfonodos inguinais múltiplos ou bilaterais
- ☐ pN3 – Metástases linfonodais com extensão extranodal ou em linfonodos pélvicos unilaterais ou bilaterais

* **Nota:** Baseado em biópsia ou excisão cirúrgica.

M – Metástases a distância

- ☐ M0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ M1 – Metástases a distância*

* **Nota:** Metástases em linfonodos fora da pelve verdadeira em adição a sítios viscerais ou ósseos.

Descritor adicional

O sufixo "m" indica a presença de múltiplos tumores primários e é relatado entre parênteses – p. ex., pTa (m) N0M0.

X. Grupos de estadiamento anatômico/prognóstico

Tabela 1 Grupos de estadiamento anatômico/prognóstico do carcinoma do pênis.

Grupo	T	N	M
Estádio 0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Estádio I	T1a	N0	M0

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 506 22/10/13 2:13 PM

Tabela 1 Grupos de estadiamento anatômico/prognóstico do carcinoma do pênis. (*continuação*)

Grupo	T	N	M
Estádio II	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIa	T1-3	N1	M0
Estádio IIIb	T1-3	N2	M0
Estádio IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

XI. Fatores prognósticos específicos

Tabela 2 Fatores prognósticos específicos do carcinoma do pênis.

Requerido para estadiamento	Nenhum
Clinicamente significativo	Envolvimento do corpo esponjoso Envolvimento do corpo cavernoso Porcentagem de tumor que é pobremente diferenciado Invasão perineural/vascular Tamanho da maior metástase em linfonodo Extensão extranodal/extracapsular

XII. Comentários gerais

XII.1 Tipos de prepúcio

Há três tipos de prepúcio: curto, quando o orifício prepucial é localizado aquém da corona da glande; médio, quando o orifício está entre a corona e o orifício meatal; longo, quando toda a glande está recoberta e o meato não é identificado sem retrair o prepúcio. Prepúcios fimóticos são longos (Velazquez et al., 2003). A fimose está presente em até metade dos pacientes com carcinoma do pênis (Velazquez et al., 2003) e a sua presença é considerada um fator de risco para o desenvolvimento desse tumor (Daling et al., 2005; Madsen et al., 2008; Tsen et al., 2001).

XII.2 Número de linfonodos envolvidos e extensão da linfadenectomia

Mais de dois linfonodos positivos em uma bacia inguinal aumentam a probabilidade de envolvimento nodal contralateral inguinal e pélvico ipsilateral (Kroon et al.,

-Manual de Laudos.indb 507 22/10/13 2:13 PM

2005; Lont et al., 2007). A linfadenectomia profilática inguinal contralateral e pélvica ipsilateral é recomendada em tais casos. O número de linfonodos positivos envolvidos também tem impacto na sobrevida (Pandey et al., 2006).

XII.3 Infiltração da base tumoral

Dois padrões são reconhecidos: infiltrativo (blocos de pequenas fitas sólidas de células tumorais infiltrando amplamente o estroma) e infiltração expansiva (células tumorais invadindo em grandes blocos, com interface tumoral-estromal bem definida). O padrão infiltrativo de invasão é associado com maior risco de envolvimento nodal (Guimarães et al., 2006). Carcinomas verrucosos (base larga) devem ser excluídos quando se avalia o impacto prognóstico do padrão de invasão do *front* tumoral, uma vez que eles não estão associados com metástases nodais.

XII.4 Subtipos histológicos de carcinoma de células escamosas

A maioria é de carcinomas de células escamosas (CCE) se originando do epitélio da mucosa da porção distal do pênis (glande, sulco coronal e superfície mucosa do prepúcio). O CCE do tipo usual (CCE queratinizante) é o mais comum, em 50 a 60% dos casos (Cubilla et al., 2004; Epstein et al., 2011; Velazquez et al., 2009). Há outras variantes distintivas (Cubilla et al., 2004; Velazquez et al., 2009). Os diferentes subtipos se correlacionam com diferentes índices de disseminação regional/nodal e de disseminação sistêmica. Subtipos de câncer do pênis podem ser prognosticamente estratificados em três (Guimarães et al., 2009): o grupo de baixo risco inclui tumores verruciformes, como carcinomas verrucosos, papilíferos e *warty/*condilomatosos (Cubilla et al., 2000; Cubilla et al., 2001b). Subtipos descritos mais recentemente, como pseudo-hiperplásico e carcinoma *cuniculatum* do pênis, também pertencem a essa categoria de excelente prognóstico (Barreto et al., 2007; Cubilla et al., 2004). A categoria de alto risco é compreendida por CCE de tipo usual basaloide, sarcomatoide, adenoescamoso e pobremente diferenciado (Cubilla et al., 1996; Cubilla et al., 1998; Velazquez et al., 2005). Há uma categoria com risco metastático intermediário que inclui CCE de tipo usual, algumas neoplasias mistas (como carcinomas verrucosos híbridos) e variantes de alto risco de carcinomas *warty/*condilomatosos (Cubilla et al., 2000). Outros subtipos recentemente descritos de CCE do pênis são o carcinoma *warty*-basaloide (Chaux et al., 2009) e a variante papilífera do carcinoma basaloide (Cubilla et al., 2004), ambas relacionadas com HPV.

XII.5 Grau histológico

O grau histológico é um fator preditivo de metástases na virilha e disseminação do câncer do pênis (Chaux et al., 2009ab; Slaton et al., 2001; Velazquez et al., 2008). Os autores recomendam o seguinte método de graduação:

-Manual de Laudos.indb 508 22/10/13 2:13 PM

- Grau 1: é um carcinoma extremamente bem diferenciado, com desvio mínimo da histologia do epitélio escamoso normal/hiperplásico.
- Grau 2: mostra crescimento mais desorganizado, comparado com lesões grau 1, maior índice núcleo-citoplasma, mitoses evidentes e, embora presente, queratinização menos proeminente.
- Grau 3: são tumores que mostram qualquer proporção de células anaplásicas, identificadas como lençóis sólidos ou pequenos agregados irregulares, cordões ou ninhos de células com pouca ou nenhuma queratinização, alto índice núcleo/citoplasma, membranas nucleares espessas, pleomorfismo nuclear, comatina grumosa, nucléolo proeminente e numerosas mitoses (Velazquez et al., 2008).

Cada tumor deve ser graduado de acordo com o componente menos diferenciado. Qualquer proporção de células anaplásicas é suficiente para classificar um tumor como grau 3 (Chaux et al., 2009b).

XII.6 Extensão tumoral

Tumores invadindo níveis anatômicos mais profundos do pênis usualmente são associados com maior risco de envolvimento nodal. Há também uma correlação entre infiltração mais profunda e maior grau histológico, embora algumas exceções ocorram (Guimarães et al., 2009). Tumores invadindo o corpo cavernoso têm maior risco de apresentar metástases nodais do que os que invadem apenas o corpo esponjoso (Chaux et al., 2009ab; Leijte et al., 2008) e o tecido erétil mais profundo invadido deve ser claramente reportado no relatório patológico final.

XII.7 Profundidade da invasão

A profundidade tumoral em lesões pequenas é mais bem avaliada seccionando-se o local perpendicularmente em relação ao eixo central do tumor. Para grandes tumores da glande, prefere-se seccionar o espécime longitudinalmente em duas metades, com secções paralelas adicionais de cada metade, usando como eixo a uretra peniana central e ventral. A profundidade da invasão do CCE é medida em milímetros da junção epitelial-estromal do epitélio adjacente não neoplásico até a porção mais profunda da invasão. Em tumores maiores, especialmente nos verruciformes, o sistema mencionado não é aplicável e prefere-se medir a espessura da superfície (excluindo a camada de queratina) até a porção mais profunda da invasão. A profundidade da invasão e a espessura do tumor têm significados equivalentes. Há correlação entre a profundidade da invasão e a evolução nos cânceres do pênis. Risco mínimo de metástases foi relatado para tumores medindo menos de 5 mm de espessura (Emerson et al., 2001; Velazquez et al., 2008).

-Manual de Laudos.indb 509 22/10/13 2:13 PM

XII.8 Margens de ressecção

Margens positivas afetam adversamente o prognóstico de pacientes com carcinomas de células escamosas do pênis (Epstein et al., 2011; Velazquez et al., 2004; 2009).

Margens importantes, em espécimes de penectomia parcial, são:

- Uretra proximal e um cilindro de tecido periuretral circunjacente consistindo de epitélio, lâmina própria, corpo esponjoso e fáscia peniana.
- Porção proximal do corpo peniano com corpo cavernoso separado e circundado pela túnica albugínea e fáscia de Buck.
- Pele do corpo peniano com darto corporal subjacente (Velazquez et al., 2004). A margem do sulco coronal e a margem cutânea devem ser inteiramente examinadas quando se avaliam espécimes de circuncisão.

XII.9 Invasão vascular/linfática

A invasão vascular, linfática ou venosa, afeta adversamente o prognóstico do câncer peniano (Ficarra et al., 2005, 2006; Kattan et al., 2006; Lopes et al., 1996; Novara et al., 2007). A classificação de estadiamento TNM (AJCC, 2010) subdivide os tumores T1 em T1a e T1b, com base na ausência ou na presença de invasão linfovascular ou tumores pouco diferenciados (Edge et al., 2010). Êmbolos tumorais em espaços vasculares usualmente estão próximos do *front* tumoral invasivo, mas podem ser encontrados a distância do tumor primário, na lâmina própria, na fáscia peniana e no tecido conectivo subepitelial periuretral. A invasão venosa indica um estágio mais avançado da doença e está relacionada ao comprometimento das estruturas eréteis especializadas dos corpos esponjoso e cavernoso.

XII.10 Nomogramas, grupos de risco e invasão perineural

Foi desenvolvida uma avaliação prognóstica dos dados clínicos e patológicos usando um nomograma (Ficarra et al., 2006). Os fatores selecionados foram: estádio clínico dos linfonodos, padrão de crescimento microscópico, grau, invasão vascular, invasão dos corpos esponjoso e cavernoso e uretra. A probabilidade de metástases nodais, como prevista pelo nomograma, foi próxima da incidência real de metástases observada no seguimento. Um segundo nomograma para estimar as previsões de sobrevida em 5 anos, usando os mesmos fatores clínicos e patológicos, obteve resultados similares (Kattan et al., 2006).

Mais recentemente, foi demonstrado que a invasão perineural e o grau histológico são os fatores preditivos independentes mais fortes de mortalidade em tumores penianos com espessura de 5 a 10 mm. Para isso, foi construído outro nomograma considerando o valor preditivo de invasão perineural e grau histológico (Velazquez

-Manual de Laudos.indb 510 22/10/13 2:13 PM

et al., 2008). Sistemas de estratificação de grupos de risco estão disponíveis para prever a probabilidade de envolvimento nodal inguinal e o planejamento terapêutico, e são baseados em uma combinação de grau histológico, nível anatômico mais profundo de infiltração e presença de invasão perineural. Esses fatores são usados para construir o índice prognóstico (Chaux et al., 2009a).

XII.11 Neoplasia intraepitelial peniana

A neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) pode ser subclassificada em diferenciada e indiferenciada. A PeIN diferenciada mostra paraqueratose, espessamento epitelial, alongamento dos cones interpapilares, pontes proeminentes, atipia de células basais, núcleos aumentados e nucléolos proeminentes; é frequentemente associada com líquen escleroso; é considerada não relacionada ao papilomavírus humano (HPV), não há coilocitose e a coloração imuno-histoquímica com p16 usualmente é negativa. A PeIN indiferenciada é subclassificada nos tipos basaloide, *warty* e *warty*-basaloide. A PeIN basaloide é caracterizada pela substituição do epitélio normal por células pequenas e uniformes com núcleos redondos e citoplasma escasso. Numerosas mitoses e células apoptóticas estão presentes. A PeIN do tipo *warty* mostra a superfície espiculada com paraqueratose. O epitélio normal é substituído por células marcadamente pleomórficas mostrando coilocitose proeminente. As lesões mistas *warty*-basaloides não são infrequentes. As PeIN *warty* e basaloide são lesões relacionadas com HPV, que superexpressam p16. Raramente há combinações de PeIN diferenciada e indiferenciada no mesmo espécime.

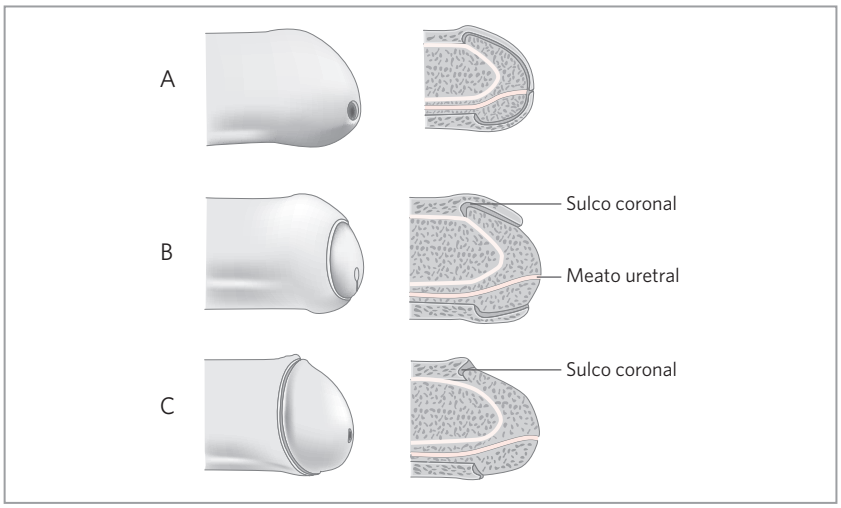
XIII. Manuseio do espécime (ver fascículo de tumores do pênis, em Epstein et al., 2011)

XIII.1 Espécime de circuncisão (Figura 1)

Determinar o tipo de prepúcio. Tomar medidas, descrever o espécime e identificar e descrever o tumor. Identificar e pintar as margens mucosa e cutânea com cores diferentes. A maioria dos CCE se origina na superfície mucosa do prepúcio, portanto, a margem (mucosa) do sulco coronal é especialmente importante. Delicadamente distender e fixar o espécime com alfinetes em um cartão. Fixar por várias horas em formalina a 10%, tamponada. Cortar verticalmente todo o espécime, rotulando de 1 a 12, no sentido dos ponteiros do relógio.

-Manual de Laudos.indb 511 22/10/13 2:13 PM

Figura 1 Tipos de prepúcio: longo ou fimótico (A), médio (B) e curto (C).



XIII.2 Espécime de penectomia (Figuras 2 a 6)

Tomar as medidas, descrever o espécime e identificar e descrever o tumor. A maioria dos CCE do pênis se origina do epitélio da porção distal do órgão (glande, sulco coronal e superfície mucosa do prepúcio). O tumor pode envolver um ou mais desses compartimentos anatômicos (Cubilla et al., 2001a). Se presente, classificar o prepúcio em (1) curto, (2) médio e (3) longo e/ou fimótico (Velazquez et al., 2003). Cortar a margem proximal de ressecção em face, assegurando-se de incluir a circunferência inteira da uretra. Se a uretra se retraiu, é importante identificar a margem de ressecção e submetê-la inteiramente. A margem de ressecção pode ser dividida em três importantes áreas que necessitam ser analisadas: a pele do corpo peniano com o darto subjacente e a fáscia peniana; os corpos cavernosos com albugínea; e a uretra com um cilindro periuretral que inclua lâmina própria, corpo esponjoso, albugínea e fáscia peniana. A uretra e o cilindro periuretral podem ser colocados em um cassete. A pele do corpo peniano com o darto e a fáscia podem ser incluídos junto com o corpo cavernoso. Como este é um grande espécime, pode ser necessário utilizar vários cassetes para incluir toda a margem de ressecção. Fixar o restante do espécime a noite toda. Quando o espécime estiver fixado, e se o tumor for grande e envolver a maior parte da glande, cortar longitudinal e centralmente, usando o meato e a uretra proximal como pontos de referência. Não sondar a uretra. Separar o espécime em duas metades, esquerda e direita. Então, cortar duas a seis secções seriadas de cada metade. Se o tumor for pequeno e assimétrico, localizado na área ventral ou dorsal, a porção central do tumor pode ser usada como eixo de secção. Se o tumor for grande e envolver vários locais (glande, sulco e prepúcio), é importante não remover o prepúcio, deixando o espécime intacto para ser seccionado.

-Manual de Laudos.indb 512 22/10/13 2:13 PM

Figura 2 Representação diagramática de uma penectomia parcial, mostrando o corpo, o prepúcio retraído (PR), o sulco coronal, a glande, o meato uretral, o frênulo e a coroa da glande. As linhas horizontais indicam os planos de secção.

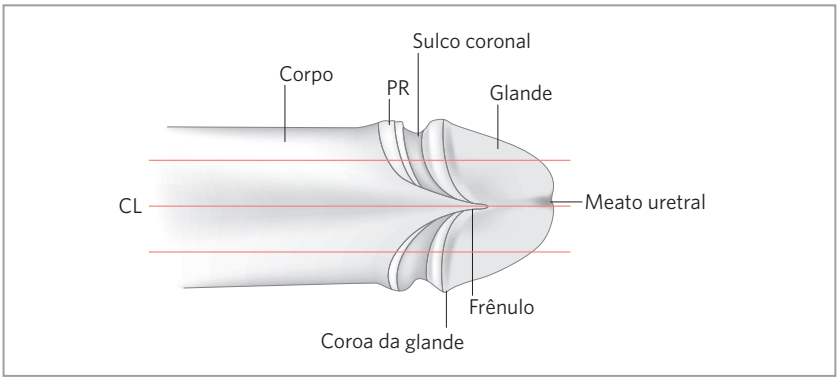
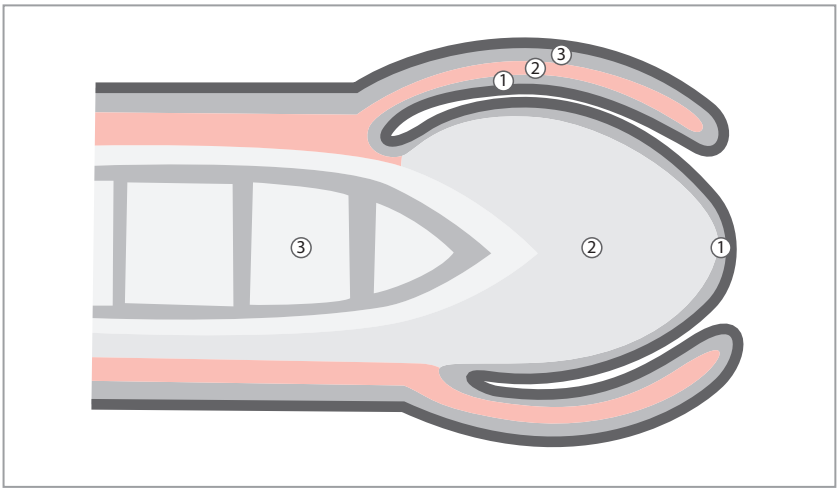


Figura 3 Níveis anatômicos, indicados por números. Acima, no prepúcio, 1 é a lâmina própria, 2 o darto e 3 a pele do prepúcio. Abaixo, há níveis anatômicos na glande: 1 é a lâmina própria, 2 o corpo esponjoso e 3 o corpo cavernoso.



Em casos de pequenos carcinomas localizados exclusivamente na glande, sem envolvimento do prepúcio, pode-se optar por remover o prepúcio, deixando uma borda redundante de 3 mm ao redor do sulco. Seccionar o prepúcio como indicado para os espécimes de circuncisão. Mesmo que o tumor primário seja localizado na

-Manual de Laudos.indb 513 22/10/13 2:13 PM

glande, submeter o prepúcio serial e ordenadamente, rotulado de 1 a 12 no sentido dos ponteiros do relógio. O restante do espécime da penectomia deve ser encaminhado como descrito.

Figura 4 Secção longitudinal e central de uma penectomia parcial com um CCE de disseminação superficial (Ca), mostrando a uretra, a glande e o prepúcio. A túnica albugínea separa o corpo esponjoso do corpo cavernoso.

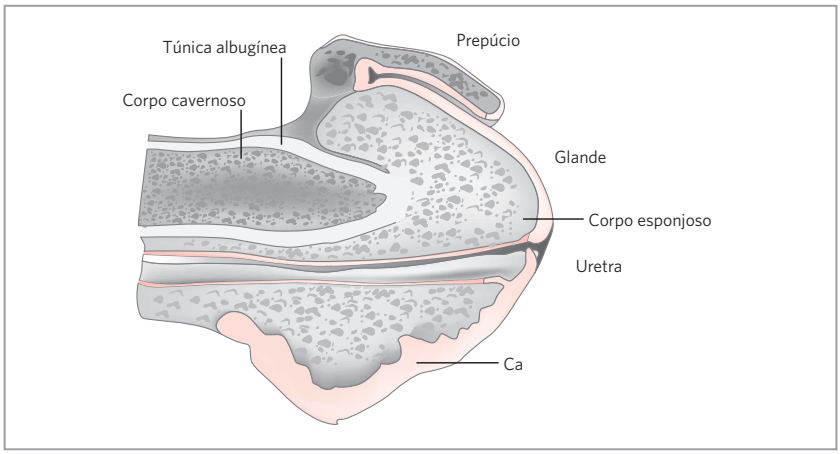
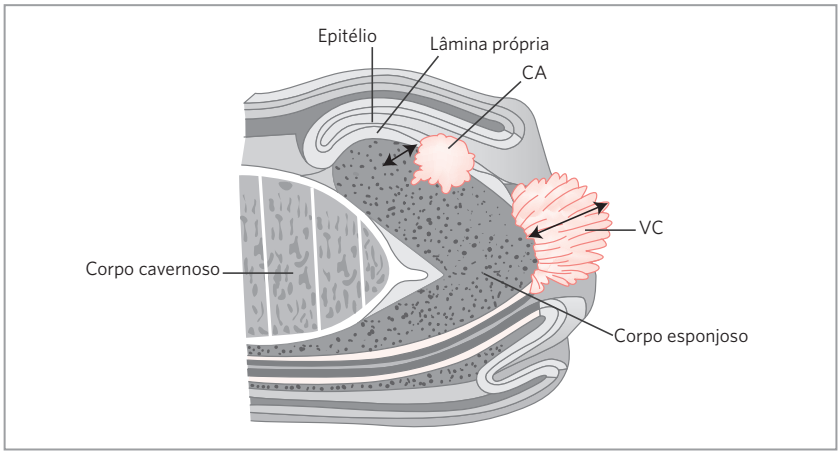
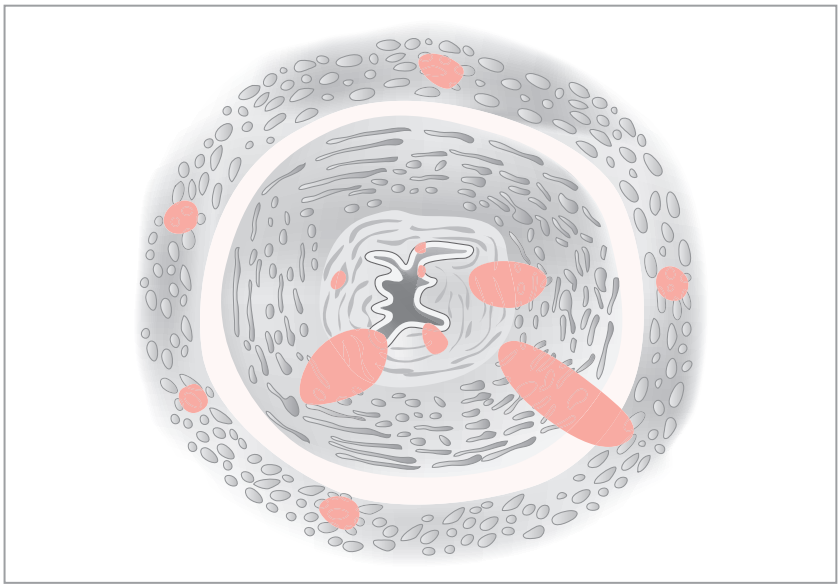


Figura 5 Secção de corte de um diagrama representando uma penectomia parcial com dois tumores (Ca e VC). A seta indica a medida da profundidade do tumor no primeiro e a espessura tumoral no segundo.



-Manual de Laudos.indb 514 22/10/13 2:13 PM

Figura 6 Margem de ressecção na uretra e nos tecidos periuretrais. Os sítios usualmente positivos (em 12 pacientes) estão indicados pelas marcas coloridas.



XIV. Relatório patológico para o CCE do pênis

O relatório deve conter as seguintes informações: sítio ou sítios do tumor, tamanho (em cm), subtipos histológicos, grau histológico, níveis anatômicos de invasão, espessura do tumor (em mm), fronte de invasão, invasão perineural e vascular, margens de ressecção, lesões neoplásicas e não neoplásicas associadas. O uso de nomogramas, índice prognóstico e outros métodos de agrupar os fatores de risco do paciente é opcional. O estado nodal é detalhado, como segue: número e tamanho, sítio e estado capsular. Todos os linfonodos devem ser incluídos para exame microscópico. A distinção entre linfonodos inguinais superficiais e profundos foi eliminada na última classificação TNM (Edge et al., 2010). Imuno-histoquímica, ISH ou PCR podem ser necessários em alguns casos: carcinomas sarcomatoides, hiperplasia *versus* PeIN diferenciada, lesões pré-cancerosas ou tumores invasivos HPV *versus* não HPV-relacionados.

Bibliografia

Barreto J, Velazquez EF, Ayala E, Torres J, Cubilla AL. Carcinoma cuniculatum: a distinctive variant of penile squamous cell carcinoma: report of 7 cases. Am J Surg Pathol 2007; 31(1):71-5.

-Manual de Laudos.indb 515 22/10/13 2:13 PM

Chaux A, Caballero C, Soares F, Guimarães GC, Cunha IW, Reuter V et al. The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2009a; 33(7):1049-57.

Chaux A, Torres J, Pfannl R, Barreto J, Rodriguez I, Velazquez EF et al. Histologic grade in penile squamous cell carcinoma: visual estimation versus digital measurement of proportions of grades, adverse prognosis with any proportion of grade 3 and correlation of a Gleason-like system with nodal metastasis. Am J Surg Pathol 2009b; 33(7):1042-8.

Cubilla AL, Ayala MT, Barreto JE, Bellasai JG, Nöel JC. Surface adenosquamous carcinoma of the penis: a report of three cases. Am J Surg Pathol 1996; 20(2):156-60.

Cubilla AL, Dillner J et al. Malignant epithelial tumours. In: Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I (eds.). World Health Organization classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC, 2004a.

Cubilla AL, Piris A, Pfannl R, Rodriguez I, Agüero F, Young RH. Anatomic levels: important landmarks in penectomy specimens: a detailed anatomic and histologic study based on examination of 44 cases. Am J Surg Pathol 2001a; 25(8):1091-4.

Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. Am J Surg Pathol 1998; 22(6):755-61.

Cubilla AL, Reuter VE, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol 2001b; 9(2):111-20.

Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, Oliva E, Mihm Jr MC, Young RH. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of 'verruciform' penile tumors. Am J Surg Pathol 2000; 24(4):505-12.

Cubilla AL, Velazquez EF et al. Identification of prognostic pathologic parameters in squamous cell carcinoma of the penis: significance and difficulties. Path Case Rev 2005; 10(1):3-13.

Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH. Pseudohyperplastic squamous cell carcinoma of the penis associated with lichen sclerosus. An extremely well-differentiated, nonverruciform neoplasm that preferentially affects the foreskin and is frequently misdiagnosed: a report of 10 cases of a distinctive clinicopathologic entity. Am J Surg Pathol 2004; 28(7):895-900.

Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. Int J Cancer 2005; 116(4):606-16.

Edge SE, Byrd DR et al. (eds.). AJCC cancer staging manual. New York: Springer, 2010.

-Manual de Laudos.indb 516 22/10/13 2:13 PM

Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ, Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. Mod Pathol 2001; 14(10):963-8.

Epstein JH, Humphrey PA et al. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, penis and scrotum. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2011.

Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Fandella A, Martignoni G, Novara G et al.; GUONE Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2006; 175(5):1700-4.

Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A et al.; Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer Project. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro--Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. Cancer 2005; 103(12):2507-16.

Guimarães GC, Cunha IW, Soares FA, Lopes A, Torres J, Chaux A et al. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 Cases. J Urol 2009; 182(2):528-34.

Guimarães GC, Lopes A, Campos RS, Zequi Sde C, Leal ML, Carvalho AL et al. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastases. Urology 2006; 68(1):148-53.

Hungerhuber E, Schlenker B, Karl A, Frimberger D, Rothenberger KH, Stief CG et al. Risk stratification in penile carcinoma: 25-year experience with surgical inguinal lymph node staging. Urology 2006; 68(3):621-5.

Kattan M, Ficarra V, Artibani W, Cunico SC, Fandella A, Martignoni G et al.; GUONE Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2006; 175(6):2103-8.

Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. J Surg Oncol 2005; 89(1):43-50.

Leijte J, Gallee M, Antonini N, Horenblas S. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol 2008; 180(3):933-8.

Lont A, Kroon B, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM, Horenblas S. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. J Urol 2007; 177(3):947-52.

Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 1996; 156(5):1637-42.

-Manual de Laudos.indb 517 22/10/13 2:13 PM

Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis – population-based case-control study in Denmark. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(10):2683-91.

Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W, Ficarra V. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. Nat Clin Pract Urol. 2007;4(3):140-6.

Ornellas AA, Nóbrega BL, Wei Kin Chin E, Wisnescky A, da Silva PC, de Santos Schwindt AB. Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. J Urol 2008; 180(4):1354-9.

Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. J Surg Oncol 2006; 93(2): 133-8.

Slaton J, Morgenstern N, Levy DA, Santos Jr MW, Tamboli P, Ro JY et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol 2001; 165(4):1138-42.

Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T; European Association of Urology. EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol 2004; 46(1):1-8.

Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricós JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. J Urol 2001; 165(5):1506-9.

Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes Control 2001; 12(3):267-77.

Velazquez EF, Ayala G, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres J et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. Am J Surg Pathol 2008; 32(7):974-9.

Velazquez EF, Barreto JE et al. The penis. Sternberg's diagnostic surgical pathology. In: Sternberg SS, Mills SHE, Carter D (eds.). Diagnostic surgical pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins – Raven; 2009.

Velazquez EF, Bock A, Soskin A, Codas R, Arbo M, Cubilla AL. Preputial variability and preferential association of long phimotic foreskins with penile cancer: an anatomic comparative study of types of foreskin in a general population and cancer patients. Am J Surg Pathol 2003; 27(7):994-8.

Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE, Aguero F, Cubilla AL. Sarcomatoid carcinoma of the penis: a clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol 2005; 29(9):1152-8.

-Manual de Laudos.indb 518 22/10/13 2:13 PM

Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Codas R, Barreto JE, Cubilla AL. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2004; 28(3):384-9.

Esse capítulo é uma versão revisada e parcialmente modificada da publicação do College American Pathologists Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the penis. O protocolo foi baseado no AJCC Cancer Staging Handbook – from the AJCC Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010; e revisado pela doutora Elsa F. Velazquez e pelo doutor Antonio L. Cubilla (autor deste capítulo).

-Manual de Laudos.indb 519 22/10/13 2:13 PM

29

NEOPLASIAS DO TESTÍCULO E PARATESTICULARES

Lisandro Ferreira Lopes
Carlos Eduardo Bacchi

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C62 Neoplasia maligna dos testículos
C62.0 Testículo criptorquídico
C62.1 Testículo tópico
C62.9 Testículo, sem outras especificações (SOE)
C63 Neoplasia maligna de outros órgãos genitais masculinos e dos não especificados
C63.0 Epidídimo
C63.1 Cordão espermático
C63.2 Escroto
C63.7 Outros órgãos genitais masculinos especificados
C63.8 Lesão invasiva dos órgãos genitais masculinos
C63.9 Órgão genital masculino, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ História prévia de criptorquidia tratada por orquipexia
- ☐ História prévia de tumor testicular contralateral tratado por orquiectomia com ou sem linfadenectomia
- ☐ Linfadenopatia para-aórtica e/ou retroperitoneal
- ☐ Aumento testicular
- ☐ Atrofia testicular

-Manual de Laudos.indb 520 22/10/13 2:13 PM

☐ Ginecomastia
☐ Genitália ambígua
☐ Níveis séricos de subunidade beta de gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG), lactato desidrogenase (LDH), alfafetoproteína (AFP)
☐ Resultados de exames complementares (ultrassonografia, tomografia computadorizada de abdome, radiografia de tórax) _____

III. Procedimento cirúrgico

☐ Orquiectomia radical
- ☐ Direita
- ☐ Esquerda
- ☐ Bilateral
- ☐ Não especificada

☐ Linfadenectomia regional
- ☐ Realizada
- ☐ Especificar os grupos de linfonodos ressecados _____
- ☐ Não realizada

IV. Exame macroscópico

IV.1 Tamanho e peso do espécime _____ × _____ × _____ cm e _____ g

IV.2 Comprimento do cordão espermático _____ cm

IV.3 Tumor

Tamanho _____ × _____ × _____ cm

Características: cor, consistência, presença de cistos, presença de necrose, hemorragia, tecido ósseo ou cartilagem _____

Extensão: confinado ao testículo, túnica *vaginalis*, epidídimo, cordão espermático, tecidos moles paratesticulares, outras estruturas _____

IV.4 Características do testículo não neoplásico:

☐ atrofia
☐ fibrose
☐ nódulos

IV.5 Características da *rete testis* e do epidídimo (especificar) _____

IV.6 Linfonodos

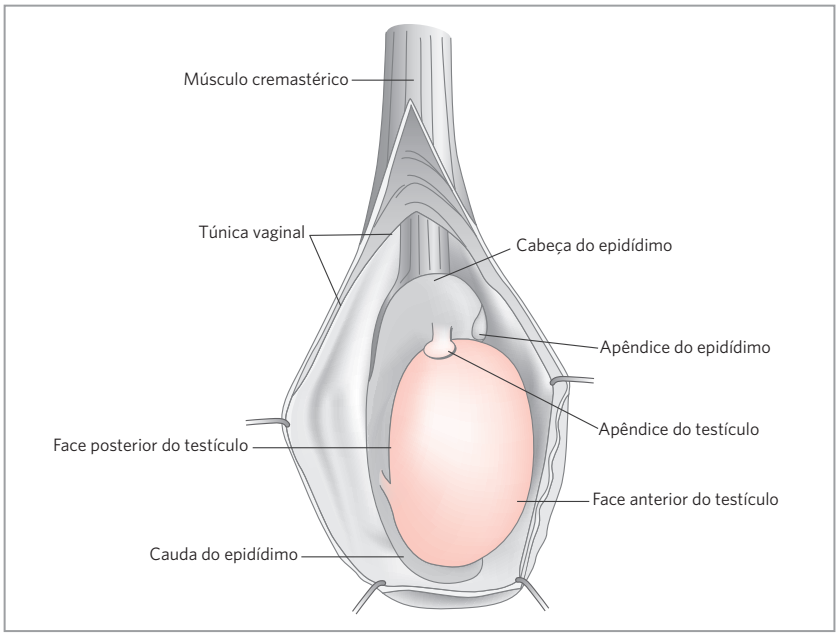
☐ Ausentes
☐ Presentes: informar topografia, número e dimensões do maior linfonodo

-Manual de Laudos.indb 521 22/10/13 2:13 PM

IV.7 Processamento macroscópico (Figuras 1 e 2)

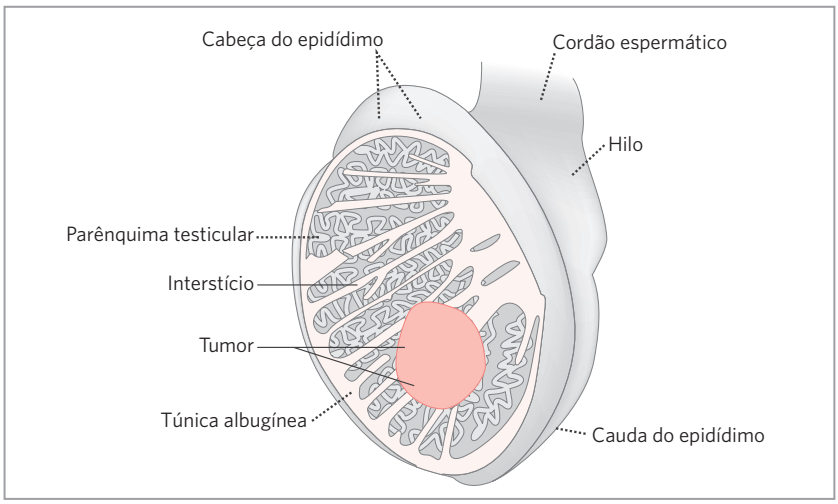
- ☐ Abrir a túnica *vaginalis*; medir e pesar o testículo; medir o comprimento e o diâmetro do cordão espermático
- ☐ Cortar sagitalmente o testículo ainda fresco e fixar em formalina
- ☐ Fazer cortes perpendiculares seriados de 3 mm de espessura de cada metade do testículo até o limite da túnica albugínea, mantendo-a junto ao testículo; incluir todo o tumor ou uma secção para cada cm de tumor (se tumor menor do que 10 cm), sempre com a túnica albugínea; incluir também duas secções de testículo não neoplásico, principalmente da região de transição com o tumor, onde a invasão linfovascular for mais bem observada
- ☐ Cortar o epidídimo longitudinalmente em todo o seu comprimento e representar uma secção
- ☐ Cortar seriadamente o cordão espermático e incluir uma secção a 1 cm do testículo e uma secção da margem de ressecção
- ☐ Representar os demais tecidos, se aplicável
- ☐ Dissecar a gordura em busca de estruturas nodulares ou fazer cortes transversais seriados para localizar linfonodos; tomar cuidado para separar os linfonodos de acordo com cada grupo topográfico, evitando misturá-los; representar todos os linfonodos identificados, separando-os de acordo com a localização topográfica

Figura 1 Vista lateral do testículo e do epidídimo normais.



-Manual de Laudos.indb 522 22/10/13 2:13 PM

Figura 2 Corte longitudinal do testículo com tumor e do epidídimo.



V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico (World Health Organization/WHO)

- ☐ Neoplasia de células germinativas intratubular, não classificada
- ☐ Seminoma clássico
- ☐ Seminoma associado à cicatriz
- ☐ Seminoma com células sinciciotrofoblásticas
- ☐ Seminoma espermatocítico
  - ☐ Seminoma espermatocítico com componente sarcomatoso
- ☐ Carcinoma embrionário
- ☐ Tumor do seio endodérmico
- ☐ Coriocarcinoma bifásico
- ☐ Coriocarcinoma monofásico
- ☐ Tumor trofoblástico do sítio placentário
- ☐ Teratoma
  - ☐ Teratoma monodérmico, carcinoide
  - ☐ Teratoma monodérmico, tumor neuroectodérmico primitivo
  - ☐ Teratoma monodérmico, outro (especificar) _____
  - ☐ Teratoma com componente maligno secundário tipo somático (especificar) _____
- ☐ Tumor de células germinativas misto (especificar componentes e porcentagens aproximadas) _____
- ☐ Tumor do cordão sexual-estroma

-Manual de Laudos.indb 523 22/10/13 2:13 PM

- ☐ Tumor de células de Leydig
- ☐ Tumor de células de Sertoli (clássico, esclerosante, de grandes células calcificante)
- ☐ Tumor de células da granulosa (tipo adulto, tipo juvenil)
- ☐ Tecoma
- ☐ Fibroma
- ☐ Tumor do cordão sexual-estroma misto (especificar componentes e porcentagens aproximadas) _____
- ☐ Tumor do cordão sexual-estroma não classificado

☐ Tumor misto de células germinativas/cordão sexual-estroma, gonadoblastoma

☐ Tumor misto de células germinativas/cordão sexual-estroma, outro (especificar)

_____

☐ Tumores do epitélio tipo ovariano (especificar) _____

☐ Tumores de ductos coletores/*rete testis* (adenoma, carcinoma) _____

☐ Tumores paratesticulares

- ☐ Tumor adenomatoide
- ☐ Mesotelioma maligno
- ☐ Mesotelioma benigno (mesotelioma papilífero bem diferenciado, mesotelioma cístico)
- ☐ Adenocarcinoma do epidídimo
- ☐ Cistadenoma papilífero do epidídimo
- ☐ Tumor neuroectodérmico melanótico
- ☐ Tumor de pequenas células redondas desmoplásico
- ☐ Tumores mesenquimais do cordão espermático e anexos testiculares (especificar) _____

☐ Outro (especificar) _____

V.2 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Restrito ao testículo
- ☐ *Rete testis*
- ☐ Epidídimo
- ☐ Gordura hilar
- ☐ Cordão espermático
- ☐ Túnica *vaginalis* (perfuração do mesotélio)
- ☐ Parede escrotal
- ☐ Outra (especificar) _____

V.3 Invasão linfovascular

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

-Manual de Laudos.indb 524 22/10/13 2:13 PM

V.4 Margem(ns)

- ☐ Cordão espermático
- ☐ Comprometida(s) pela neoplasia
- ☐ Livre(s) de neoplasia
- ☐ Não avaliável(is)
- ☐ Outra(s) (especificar) _____

V.5 Achados patológicos adicionais

- ☐ Neoplasia intratubular de células germinativas
- ☐ Hiperplasia de células de Leydig
- ☐ Cicatriz, macrófagos contendo hemossiderina, calcificação intratubular, atrofia testicular (sinais de regressão tumoral ou tumor *burned-out*)

V.6 Linfonodos

Informar número total de linfonodos identificados e número de linfonodos comprometidos para cada região topográfica, assim como a dimensão máxima da metástase (cm) _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de orquiectomia radical direita e linfadenectomia retroperitoneal:

- Tumor de células germinativas misto representado por seminoma clássico (70%) e carcinoma embrionário (30%).
- Presença de invasão de cordão espermático.
- Invasão linfovascular detectada.
- Margem de ressecção (cordão espermático) livre de neoplasia.
- Metástases em 6/10 linfonodos retroperitoneais identificados (dimensão máxima de 4 cm).
- Estadiamento patológico pTNM: pT3, pN2, pM0.

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento patológico pTNM

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidências de tumor primário
- ☐ pTis – Neoplasia de células germinativas intratubular

-Manual de Laudos.indb 525 22/10/13 2:13 PM

☐ pT1 – Tumor limitado ao testículo e epidídimo sem invasão linfovascular; tumor pode invadir túnica albugínea, mas não a túnica *vaginalis*

☐ pT2 – Tumor limitado ao testículo e epidídimo com invasão linfovascular ou tumor estendendo-se através da túnica albugínea, com comprometimento da túnica *vaginalis*

☐ pT3 – Tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão linfovascular

☐ pT4 – Tumor invade o escroto com ou sem invasão linfovascular

pN – Linfonodos regionais

☐ pNX – Não podem ser avaliados

☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais

☐ pN1 – Metástase em um linfonodo medindo 2 cm ou menos na maior dimensão ou em cinco ou menos linfonodos medindo até 2 cm na maior dimensão

☐ pN2 – Metástase em um linfonodo medindo mais de 2 até 5 cm na maior dimensão ou em mais de cinco linfonodos medindo não mais do que 5 cm; ou evidência de extensão extranodal

☐ pN3 – Metástase em um linfonodo medindo mais de 5 cm na maior dimensão

pM – Metástases a distância

☐ pMX – Não avaliáveis

☐ pM0 – Ausência de metástases a distância

- ☐ pM1 – Metástases a distância
- ☐ pM1a – Metástases pulmonares ou nodais não regionais
- ☐ pM1b – Metástases a distância em outro(s) sítio(s) (especificar) _____

S – Marcadores tumorais séricos

☐ SX – Não disponíveis ou não realizados

☐ S0 – Dentro dos limites da normalidade

Tabela 1 Marcadores tumorais séricos.

	LDH		beta-hCG (mUI/mL)		AFP (ng/mL)
S1	< 1,5 × LSN	e	< 5.000	e	< 1.000
S2	1,5 a 10 × LSN	ou	5.000 a 50.000	ou	1.000 a 10.000
S3	> 10 × LSN	ou	> 50.000	ou	> 10.000

LSN: limite superior da normalidade.

-Manual de Laudos.indb 526 22/10/13 2:13 PM

VII.2 Grupos prognósticos

Tabela 2 Grupos prognósticos das neoplasias do testículo.

Grupo	T	N	M	S
Estádio 0	pTis	N0	M0	S0
Estádio I	pT1 a pT4	N0	M0	SX
Estádio IA	pT1	N0	M0	S0
Estádio IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Estádio IS	Qualquer pT/TX	N0	M0	S1 a S3
Estádio II	Qualquer pT/TX	N1, N2, N3	M0	SX
Estádio IIA	Qualquer pT/TX	N1	M0	S0
	Qualquer pT/TX	N1	M0	S1
Estádio IIB	Qualquer pT/TX	N2	M0	S0
	Qualquer pT/TX	N2	M0	S1
Estádio IIC	Qualquer pT/TX	N3	M0	S0
	Qualquer pT/TX	N3	M0	S1
Estádio III	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1	SX
Estádio IIIA	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1a	S0
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1a	S1
Estádio IIIB	Qualquer pT/TX	N1, N2, N3	M0	S2
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1a	S2
Estádio IIIC	Qualquer pT/TX	N1, N2, N3	M0	S3
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1a	S3
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer S

VII.3 Estadiamento Royal Marsden modificado (aplicável a seminomas)

Tabela 3 Estadiamento Royal Marsden modificado para as neoplasias do testículo.

Estádio	Descrição
Estádio I	Tumor confinado ao testículo
Estádio II	Envolvimento nodal infradiafragmático
Estádio IIA	Maior dimensão dos linfonodos: < 2 cm

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 527 22/10/13 2:13 PM

Tabela 3 Estadiamento Royal Marsden modificado para as neoplasias do testículo. (*continuação*)

Estádio	Descrição
Estádio IIB	Maior dimensão dos linfonodos: ≥ 2 cm e < 5 cm
Estádio IIC	Maior dimensão dos linfonodos: ≥ 5 cm e < 10 cm
Estádio IID	Maior dimensão dos linfonodos: ≥ 10 cm
Estádio III	Envolvimento supraclavicular ou mediastinal
Estádio IV	Metástases extranodais

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Estudo imuno-histoquímico

O estudo imuno-histoquímico pode ser empregado com a finalidade de classificar os tumores testiculares e paratesticulares. Em relação às neoplasias testiculares, os principais marcadores empregados e sua utilidade diagnóstica são apresentados na Tabela 4.

-Manual de Laudos.indb 528 22/10/13 2:13 PM

-Manual de Laudos.indb 529

Tabela 4 Principais marcadores empregados nas neoplasias testiculares e sua utilidade diagnóstica.

Neoplasia	CK	PLAP	CD30	OCT3/4	SALL4	AFP	Beta-hCG	Inibina
Seminoma	–/+	+	–	+	+	–	–/+	–
Carcinoma embrionário	+	+	+	+	+	–	–/+	–
Tumor do seio endodérmico	+	+/–	–	–	+	+	–	–
Coriocarcinoma	+	+/–	–	–	+/–	–	+	+
Tumor do cordão sexual–estroma	–/+	–	–	–	–	–	–	+

CK: citoceratina; PLAP: fosfatase alcalina placentária-símile; –/+: geralmente negativo; +/–: geralmente positivo.
AFP: alfafetoproteína; beta-hCG: subunidade beta de gonadotrofina coriônica humana.

22/10/13 2:13 PM

Bibliografia

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds.). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC, 2004.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.). AJCC Cancer Staging Handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Rosai J (ed.). Appendix D. Standardized surgical pathology reporting for major tumor types. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10. ed. Saint Louis: Mosby, 2011.

Rosai J (ed.). Appendix E. Guidelines for handling of most common and important surgical specimens. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10. ed. Saint Louis: Mosby, 2011.

Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind CH (eds.). UICC TNM classification of malignant tumours. 7. ed. New York: Wiley-Liss, 2009.

-Manual de Laudos.indb 530 22/10/13 2:13 PM

30

CARCINOMA DA PRÓSTATA

Athanase Billis
Carlos Renato Almeida Melo

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C61 Neoplasia maligna da próstata

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Procedimento

- ☐ Biópsia de agulha
- ☐ Ressecção transuretral (RTU)
- ☐ Prostatectomia aberta (nodulectomia)
- ☐ Prostatectomia radical
- ☐ Outro (especificar) _____

IV. Biópsia de agulha

PSA _____ ng/mL

Toque retal

Ultrassonografia

Bloqueio hormonal

☐ Sim ☐ Não

Radioterapia

☐ Sim ☐ Não

Estádio clínico

☐ T1c ☐ T2

-Manual de Laudos.indb 531 22/10/13 2:13 PM

IV.1 Achados microscópicos

- ☐ Sem alterações
- ☐ Atrofia
- ☐ Infiltrado inflamatório inespecífico
- ☐ Infiltrado inflamatório granulomatoso
- ☐ Neoplasia intraepitelial prostática (NIP)
- ☐ Outras lesões (especificar) _____

IV.2 Achados microscópicos relacionados ao fragmento com adenocarcinoma

- ☐ Extensão linear do fragmento em mm _____
- ☐ Extensão linear do adenocarcinoma em mm _____ e percentual _____
- ☐ Gleason _____ + _____ = _____
- ☐ Extensão extraprostática
- ☐ Invasão perineural
- ☐ Invasão vascular
- ☐ Efeito de bloqueio hormonal
- ☐ Efeito radioterápico
- ☐ Suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma

IV.3 Tipos histológicos de adenocarcinoma

- ☐ Adenocarcinoma acinar usual
- ☐ Adenocarcinoma ductal
- ☐ Carcinoma urotelial infiltrativo
- ☐ Carcinoma urotelial *in situ*
- ☐ Adenocarcinoma mucinoso
- ☐ Adenocarcinoma de células em sinete
- ☐ Adenocarcinoma de células espumosas
- ☐ Adenocarcinoma pseudo-hiperplásico
- ☐ Carcinoma de pequenas células com ou sem diferenciação neuroendócrina
- ☐ Carcinoma sarcomatoide ou carcinossarcoma
- ☐ Carcinoma epidermoide e/ou adenoescamoso
- ☐ Tumor de células basais
- ☐ Carcinoma linfoepitelioma-símile
- ☐ Carcinoma pleomórfico de células gigantes
- ☐ Outro (especificar)_____

-Manual de Laudos.indb 532 22/10/13 2:13 PM

IV.4 Elaboração do laudo

Os achados de cada fragmento devem ser descritos separadamente. Exemplo: L1 – sem particularidades; L2 – atrofia focal sem outras alterações dignas de nota; L3 – adenocarcinoma acinar usual Gleason 3 + 3 = 6 na extensão de 1 mm em fragmento com cerca de 15 mm de comprimento (aproximadamente 6%); L4 – adenocarcinoma acinar usual Gleason 3 + 4 = 7 na extensão de 5 mm em fragmento com cerca de 15 mm de extensão (aproximadamente 33%), etc. O urologista considera, para fins de conduta, os maiores grau histológico ou contagem de Gleason.

É aceitável acrescentar uma linha diagnóstica resumindo os achados, como "Adenocarcinoma de tipo acinar, escore 7 de Gleason (graus 3 + 4), em 2 do total de fragmentos, correspondendo a cerca de 10% da amostra".

V. Ressecção transuretral (RTU) ou prostatectomia aberta

Número total de fragmentos _____

Número de fragmentos com carcinoma _____ percentual _____

Estádio

☐ T1a ☐ T1b

VI. Prostatectomia radical

PSA pré-operatório _____ ng/mL

Estádio clínico

☐ T1a ☐ T1c ☐ T3

☐ T1b ☐ T2

Medicação neoadjuvante

☐ Sim ☐ Não

Preservação do feixe vasculonervoso

☐ Sim ☐ À esquerda

☐ Não ☐ Bilateralmente

☐ À direita

VI.1 Exame macroscópico

Peso _____ g

Tamanho _____ × _____ × _____ cm

Tumor

Localização _____

Dimensões _____ × _____ × _____ cm

Nódulos hiperplásicos

☐ Presentes ☐ Ausentes

Outros achados (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 533 22/10/13 2:13 PM

VI.2 Achados microscópicos

- ☐ HNP (nódulos hiperplásicos estromatoglandulares e/ou estromatosos)
- ☐ Infiltrado inflamatório inespecífico
- ☐ Infiltrado inflamatório granulomatoso
- ☐ Neoplasia intraepitelial prostática (NIP)
- ☐ Margem cirúrgica vesical comprometida
  - ☐ Número de fragmentos comprometidos _____
- ☐ Margem cirúrgica apical comprometida
  - ☐ Número de fragmentos comprometidos _____
- ☐ Margem cirúrgica circunferencial comprometida
  - ☐ Número de fragmentos (ou quadrantes) comprometidos _____
- ☐ Invasão do ápice (pT2)
- ☐ Invasão microscópica do colo vesical (pT3a)
- ☐ Extensão extraprostática (pT3a)
- ☐ Invasão de vesícula seminal (pT3b)
- ☐ Metástase linfonodal
- ☐ Outros achados (especificar) _____

VI.2.1 Tipo histológico (ver item IV)

VI.2.2 Grau histológico (Gleason)

- ☐ _____ + _____ = _____
- ☐ Grau terciário _____

VI.2.3 Extensão tumoral

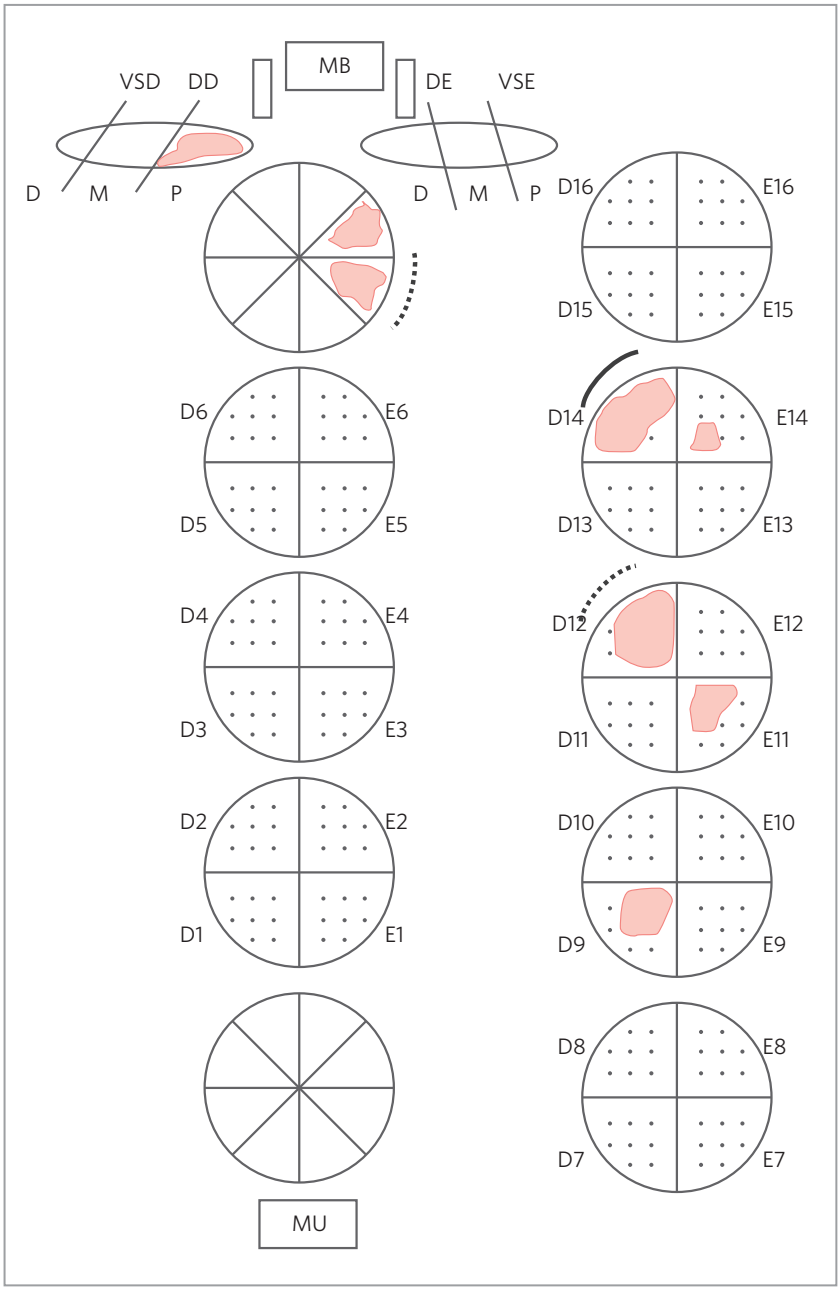
- ☐ Tumor muito limitado
- ☐ Tumor limitado
- ☐ Tumor moderadamente extenso
- ☐ Tumor extenso
- ☐ Tumor muito extenso

VI.2.4 Desenho esquemático mostrando os principais achados

A Figura 1 mostra as vesículas seminais direita e esquerda (VSD e VSE), ductos deferentes direito e esquerdo (DD e DE), oito fragmentos da margem cirúrgica vesical (MB), oito fragmentos da margem cirúrgica apical (uretral) (MU) e oito fatias transversais do parênquima prostático divididas em quatro quadrantes, nos quais estão desenhados oito pontos equidistantes. A linha contínua representa a extensão extraprostática; a linha pontilhada, a margem cirúrgica comprometida. Nesse exemplo, o carcinoma prostático ocupa 21 pontos positivos em quadrantes situados à direita e à esquerda, mostra extensão extraprostática no quadrante D14 e margem cirúrgica comprometida no quadrante D12. Há invasão da porção proximal da vesícula seminal direita e presença de tumor em dois fragmentos obtidos do cone vesical, dos quais um apresenta também comprometimento da margem cirúrgica.

-Manual de Laudos.indb 534 22/10/13 2:13 PM

Figura 1 Achados anatomopatológicos em uma prostatectomia radical.



-Manual de Laudos.indb 535 22/10/13 2:13 PM

VI.2. 5 Exemplo de laudo anatomopatológico baseado nos achados do desenho esquemático da Figura 1

Adenocarcinoma da próstata acinar usual Gleason 4 + 3 = 7 (grau terciário: 5) em 5 quadrantes do total de 40 examinados (3 à direita e 2 à esquerda) ocupando 21 pontos positivos (tumor moderadamente extenso).

Extensão extraprostática no quadrante D14 e margem cirúrgica comprometida no quadrante D12. Invasão da porção proximal da vesícula seminal direita. Presença tumoral em dois fragmentos do colo vesical um deles com margem cirúrgica comprometida.

Neoplasia intraepitelial prostática (NIP) frequente e extensa. Hiperplasia nodular da próstata (nódulos hiperplásicos estromatoglandulares e estromatosos).

Seis linfonodos enviados para exame de congelação e posteriormente incluídos em parafina, livres de neoplasia.

Patologista responsável _____

Assinatura _____

CRM _____ Data: _____/_____/_____

VII. Estadiamento TNM (Sobin et al., 2009)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pTO – Não há evidência de tumor primário
- ☐ T1 – O tumor é um achado histológico incidental, não é palpável ao toque retal ou visualizado por técnicas de imagenologia
  - ☐ T1a – Tumor em 5% ou menos do tecido ressecado
  - ☐ T1b – Tumor em mais de 5% do tecido ressecado
  - ☐ T1c – Tumor identificado em biópsia por agulha (PSA elevado, mas tumor não palpável ao toque e não visualizado em ultrassonografia)
- ☐ pT2 – Tumor limitado à próstata
  - ☐ pT2a – O tumor compromete até metade de um lobo, ou menos
  - ☐ pT2b – O tumor compromete mais da metade de um lobo, porém não ambos os lobos
  - ☐ pT2c – O tumor compromete ambos os lobos
- ☐ pT3 – O tumor se estende além da próstata
  - ☐ pT3a – Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral); inclui comprometimento microscópico do colo vesical
  - ☐ pT3b – O tumor invade a(s) vesícula(s) seminal(is)

-Manual de Laudos.indb 536 22/10/13 2:13 PM

☐ pT4 – O tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes que não a vesícula seminal: esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica

pN – Linfonodos regionais

☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
☐ pNO – Ausência de metástases em linfonodos regionais
☐ pN1 – Metástase(s) em linfonodo(s) regional(is)

pM – Metástases a distância (M)

☐ pMO – Ausência de metástases a distância
☐ pM1 – Metástases a distância
  ☐ M1a – Linfonodo(s) não regional(is)
  ☐ M1b – Osso(s)
  ☐ M1c – Outra(s) localização(ões)

Nota 1: As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias clínicas T, N e M. Não há, entretanto, a categoria pT1 (pT1a, pT1b ou pT1c), porque o tecido amostrado é insuficiente para determinar a maior categoria pT.

Nota 2: Na versão de 2009 do TNM, invasão microscópica do colo vesical é estádio pT3a (Billis et al., 2004); invasão do ápice, entretanto, é pT2.

VIII. Comentários

VIII.1 Biópsia de agulha

VIII.1.1 Obtenção e envio do material

A biópsia é feita em sextante e dirigida à zona periférica da próstata por meio de ultrassonografia. Atualmente, a biópsia deve ser estendida, isto é, fornecer 8 a 12 fragmentos (preferencialmente 12) das 6 regiões: apical, mediana e basal bilateralmente (2 basais, 2 medianos e 2 apicais de cada lado).

As biópsias devem ser enviadas em frascos separados devidamente identificados de acordo com o local biopsiado. Os fragmentos de um mesmo sextante podem ser colocados em um mesmo frasco, mas, preferencialmente, devem também ser enviados em frascos separados. O patologista deve incluir, no máximo, dois fragmentos por bloco, mesmo que tenha recebido todos no mesmo frasco. Obrigatoriamente, as áreas suspeitas ao exame ultrassonográfico (nódulo, área de hiperfluxo ao Doppler em cores, etc.) devem ser biopsiadas e enviadas também em frascos separados devidamente identificados. Em alguns casos selecionados, as vesículas seminais são biopsiadas. A ressonância magnética mostra-se superior à ultrassonografia na ava-

-Manual de Laudos.indb 537 22/10/13 2:13 PM

liação de eventual invasão das vesículas seminais. A devida identificação do local biopsiado tem grande importância em casos de "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma".

VIII.1.2 Representatividade do material e informações clínicas

Sabendo-se que os fragmentos obtidos em uma biópsia prostática têm um comprimento máximo de 2 cm, qual seria a extensão mínima para um fragmento ser representativo? Não existe esse valor; entretanto, fragmentos menores que 1 cm seriam insatisfatórios e abaixo de 0,5 cm não representativos. Assim sendo, é importante que conste no laudo o comprimento de cada um dos fragmentos enviados, devendo o patologista consignar em uma nota adicional quando o material não for representativo.

Outro aspecto importante é o número de cortes presentes em cada lâmina. É imprescindível que haja um número razoável de cortes na lâmina, porque, muitas vezes, o carcinoma é muito pequeno e focal, sendo detectado apenas em um único corte presente na lâmina. Não se deve, entretanto, exagerar no número de cortes para não desbastar totalmente o bloco de parafina e, consequentemente, não ter material para eventual estudo imuno-histoquímico posterior.

As informações clínicas devem fornecer idade do paciente, níveis de PSA, achados do toque retal e da ultrassonografia, eventual irradiação prévia e vigência de bloqueio hormonal. Estas duas últimas informações são cruciais para a interpretação adequada das lesões; elas causam alterações morfológicas que dificultam estabelecer o grau histológico e o próprio diagnóstico de adenocarcinoma.

VIII.1.3 Rebiópsia

A rebiópsia está indicada em casos de "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma". Nas rebiópsias, o número de fragmentos enviados deve ser ampliado, incluindo-se a zona de transição e, quando for o caso, maior representatividade do local onde o laudo foi "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma". Hoje, não está mais indicada a rebiópsia em casos de neoplasia intraepitelial prostática (NIP), a não ser que seja observada em mais de dois fragmentos. Somente a NIP alto grau (grau 2 ou 3) é consignada no laudo.

VIII.1.4 Infiltrado inflamatório

É um achado frequente em biópsias; contudo, não há diferenças morfológicas significativas entre pacientes com e sem infecção evidenciada por cultura de bactérias. Em muitos espécimes prostáticos com inflamação crônica proeminente, organismos não são cultivados; em espécimes prostáticos com culturas positivas, frequentemente não se observa inflamação proeminente no tecido. Em função dessas discrepâncias, Epstein et al. (2001) preconizam que em biópsias não se deve fazer o

-Manual de Laudos.indb 538 22/10/13 2:13 PM

laudo de prostatite e, sim, infiltrado inflamatório, porque prostatite para o urologista é sinônimo de infecção. Ainda de acordo com esses autores, em biópsias, só deve ser consignado no laudo o infiltrado inflamatório ativo (presença de neutrófilos no estroma) ou inativo, quando este último for intenso e difuso. Neutrófilos vistos somente no lume acinar podem significar apenas urina infectada refluída; assim, isso não deve ser consignado.

VIII.1.5 Graduação histológica (Gleason)

É o sistema de graduação mais usado mundialmente. A graduação no sistema Gleason baseia-se na diferenciação glandular e no padrão de crescimento em relação ao estroma. Nesse sistema, não se consideram as atipias nucleares. De acordo com este sistema, o grau histológico poderá ser de 1 a 5, e a contagem final de 2 a 10. Ao contrário de outros sistemas, considera-se tanto o padrão predominante quanto o padrão secundário. Assim, por exemplo, se o grau histológico de 90% da área examinada for 3 e de 10% for 4, o grau do tecido neoplásico será 3 + 4, o que resultaria em uma contagem final de 7. Caso o grau histológico seja 3 em toda a área examinada, repete-se o número; o grau será 3 + 3 e a contagem final 6.

Em 2005, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (Sipu) realizou, durante o encontro da United States and Canadian Academy of Pathology (Uscap) em San Antonio, Califórnia, uma reunião de consenso com o intuito de aperfeiçoar o sistema Gleason de graduação histológica (Epstein et al., 2005).

As razões que motivaram a realização dessa reunião de consenso foram:

1. Na época da proposta do sistema Gleason, o PSA sérico não tinha sido descoberto; a maioria dos pacientes era diagnosticada em fases avançadas da doença.
2. A maioria dos pacientes estudados mostrava doença avançada.
3. As biópsias eram realizadas com agulha calibre 14 e dirigidas apenas a nódulos suspeitos ao toque retal.
4. Não havia imuno-histoquímica para demonstração de células basais; é possível que muitos casos considerados Gleason 1 + 1 = 2 ou 2 + 2 = 4 correspondessem à adenose.
5. O sistema original não avaliou variantes histológicas do adenocarcinoma (mucinoso, ductal, células espumosas e pseudo-hiperplásico), bem como alguns achados peculiares (arranjo glomeruloide e micronódulos colágenos).

VIII.1.5.1 Graus (padrões) histológicos 1 a 5 de Gleason de acordo com a proposta da Uscap

- Grau (padrão) 1 – Não há caráter infiltrativo; a neoplasia é bem delimitada, sendo diagnosticada pelo desarranjo arquitetural; as margens são precisas e há pouco espaço entre os ácinos neoplásicos que se apresentam, em geral, arredondados

-Manual de Laudos.indb 539 22/10/13 2:13 PM

ou ovalados bem individualizados e sem caráter infiltrativo no estroma ou fusão entre si. Atualmente, recomenda-se que, com raríssimas exceções, o escore 1 + 1 = 2 de Gleason não seja usado em nenhum espécime de adenocarcinoma de próstata (Osunkoya, 2012).

- Grau (padrão) 2 – Semelhante ao padrão 1; os ácinos não são tão uniformes, há maior distância entre eles e na periferia do nódulo pode haver infiltração mínima. Na prática, não se faz distinção rigorosa entre os graus 1 e 2. Há consenso de que um diagnóstico de escore 2 + 2 = 4 deva ser feito raramente (ou nunca) em biópsias de agulha (Osunkoya, 2012).
- Grau (padrão) 3 – Há nítido caráter infiltrativo e os ácinos, pequenos na grande maioria, são bem individualizados. O arranjo cribriforme somente é considerado grau 3 quando o ácino tem contornos regulares e não ultrapassa o volume de um ácino normal.
- Grau (padrão) 4 – Além do caráter infiltrativo, há proximidade entre os ácinos com fusão entre si. Ácinos maldefinidos com lumes pouco evidentes são considerados grau 4. Ácinos mostrando arranjo cribriforme com contornos irregulares ou volume maior que o normal são considerados grau 4.
- Grau (padrão) 5 – Arranjo sólido, cordonal ou células isoladas e comedocarcinoma em massas tumorais sólidas, cribriformes ou papilíferas.

VIII.1.5.2 Recomendações para variantes histológicas

1. Carcinoma de células em anel de sinete: a presença dos vacúolos não influi na graduação; avaliar apenas a arquitetura.
2. Células espumosas: avaliar apenas a arquitetura.
3. Adenocarcinoma ductal: grau 4 (variantes papilífera e cribriforme) ou grau 5 (comedocarcinoma).
4. Adenocarcinoma mucinoso: pode mostrar grau 3 ou 4.
5. Carcinoma de pequenas células: não graduar.
6. Com muco focal: ignorar estas áreas e graduar de acordo com a arquitetura predominante.
7. Micronódulos colágenos: não considerar para fins de graduação.
8. Arranjo glomeruloide: graus 3 ou 4.
9. Adenocarcinoma pseudo-hiperplásico: grau 3.

VIII.1.5.3 Recomendações para biópsias de agulha

1. Grau terciário. Em biópsias com grau predominante 3, secundário 4 e terciário 5, como se deve graduar? A reunião de consenso recomendou usar o grau terciário quando este for maior que o secundário. Assim, nesse exemplo, a graduação seria 3 + 5 = 8. Outra possibilidade seria consignar o grau terciário em forma de

-Manual de Laudos.indb 540 22/10/13 2:13 PM

uma nota no laudo; entretanto, a reunião de consenso não recomendou esta conduta, argumentando que os urologistas ignoram notas; todos os nomogramas para conduta, se baseiam em dois números.

2. Grau secundário baixo, mas muito limitado. Em um caso em que 98% da extensão for grau 4 e 2% grau 3, como se deve graduar? A reunião de consenso recomendou ignorar grau secundário baixo, que ocupa menos que 5% da área tumoral. Assim, neste exemplo, a graduação seria 4 + 4 = 8.
3. Grau secundário alto, mas muito limitado. Em um caso em que 98% da extensão for grau 3 e 2% grau 4, mesmo com grau secundário tão limitado, deve-se graduar como 3 + 4 = 7. Em relação a esta recomendação, não houve consenso para prostatectomias radicais.
4. Fragmentos da biópsia com graus diversos. Graduar cada fragmento separadamente ou fornecer um único grau final pela média? A reunião de consenso recomendou graduar cada fragmento separadamente. Somente graduar pela média quando o material estiver fragmentado.

VIII.1.5.4 Recomendações para prostatectomias radicais

1. Quando maior que o secundário, consignar o grau terciário apenas em forma de nota.
2. A reunião de consenso não recomendou a avaliação da porcentagem dos graus 4 ou 5 em prostatectomias radicais.
3. Quando existirem dois nódulos predominantes em uma prostatectomia radical, como graduar? Por exemplo, um nódulo predominante na zona periférica 4 + 4 = 8 e outro predominante na zona de transição 2 + 2 = 4; a reunião de consenso recomendou graduar e relatar ambos no laudo.

VIII.1.6 O laudo "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma"

Em alguns casos, o anatomopatologista não consegue fechar o diagnóstico de adenocarcinoma. Isso decorre de duas causas principais: (1) o foco é muito pequeno, desaparece em cortes seriados ou faltam critérios arquiteturais e/ou citológicos seguros para um diagnóstico de certeza; (2) há diagnósticos diferenciais. Os mais frequentes são: atrofia focal notadamente a variante parcial, ramos menores de ácinos normais e adenose. Quando há dúvida quanto ao diagnóstico definitivo, o laudo é "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma".

Essa denominação equivale ao termo "proliferação atípica de pequenos ácinos" de alguns autores (ASAP, sigla em inglês) (Iczkowski et al., 1997), o qual a Uscap recomenda não ser empregado porque pode ser interpretado como uma entidade nosológica. O laudo "suspeito, mas não diagnóstico" é apenas uma condição de dúvida diagnóstica que não deve ser superior a 5% dos laudos totais de biópsias prostáti-

-Manual de Laudos.indb 541 22/10/13 2:13 PM

cas. Caso isso ocorra, há necessidade de uma reavaliação dos critérios diagnósticos. Na literatura, a frequência do laudo "suspeito, mas não diagnóstico de carcinoma" varia de 2,9 a 7,1% (Young et al., 2000). Mediante esse laudo, indica-se uma segunda biópsia com maior amostragem da área suspeita, que será positiva para carcinoma em 21 a 57,1% dos casos. Recomenda-se que, ao fazer o laudo "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma", seja anexada uma nota justificando os motivos que não permitiram o diagnóstico conclusivo.

Em focos "suspeitos", a imuno-histoquímica para detecção de células basais pode auxiliar na elaboração de um diagnóstico definitivo de adenocarcinoma. Entretanto, quando o foco "suspeito" decorre de um diagnóstico diferencial à imuno-histoquímica, deve ser interpretado com cautela. Na atrofia focal parcial, na adenose e em ramos menores de ácinos normais, as células basais podem estar espaçadas e, em alguns ácinos, totalmente ausentes. Assim, em focos pequenos (não existe um número mágico para a quantidade de ácinos), a ausência de células basais não exclui que a lesão seja uma das lesões benignas consideradas no diagnóstico diferencial. Isso explica porque, em alguns casos, o diagnóstico de "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma" permanece após uso da imuno-histoquímica – fato pouco entendido pelos urologistas. O uso concomitante de *racemase* pode auxiliar na elaboração de um diagnóstico definitivo, mas sabe-se que ela também pode ser positiva, em percentual e intensidade variáveis, na atrofia focal parcial, na adenose e em ácinos normais.

VIII.1.7 Invasão perineural

Para alguns autores, este achado em biópsias de agulha tem valor preditivo para extensão extraprostática (Bastacky et al., 1993). Assim, poderia nortear o urologista quanto à preservação do feixe neurovascular na prostatectomia radical. Esse valor preditivo, entretanto, é controverso na literatura (Egan et al., 1997; Billis et al., 2010). Assim, consignar invasão perineural na biópsia de agulha é opcional.

VIII.1.8 Extensão extraprostática

O critério mais seguro para se evidenciar esta extensão é a invasão neoplásica no tecido adiposo, cuja presença é muito rara no parênquima prostático.

VIII.1.9 Estádio T1c com pequeno(s) foco(s) de adenocarcinoma

Com a ampliação do rastreamento para câncer da próstata, um número cada vez maior de homens tem sido diagnosticado no estádio T1c, bem como tendo pequenos focos de carcinoma (não raro único) na biópsia de agulha. Cerca de 30% destes casos também apresentam tumores muito pequenos (< 0,5 cc) na prostatectomia radical, inclusive podendo haver dificuldade em detectá-los no processamento do espécime cirúrgico (DiGiuseppe et al., 1997).

-Manual de Laudos.indb 542 22/10/13 2:13 PM

Epstein et al. (1994) estabeleceram achados morfológicos que, em biópsias prostáticas de agulha de pacientes com estádio T1c, podem ser preditivos de carcinoma "insignificante", isto é, carcinoma com volume mínimo e achados patológicos favoráveis na prostatectomia radical. Em análise contemporânea desses critérios, o valor preditivo é de 84% (Bastian et al., 2004) (Tabela 1). Quando os critérios morfológicos forem satisfeitos, recomenda-se fortemente que uma nota a respeito seja adicionada no laudo anatomopatológico.

Tabela 1 Achados anatomopatológicos e laboratoriais em biópsias de agulha preditivos de carcinoma "insignificante" em prostatectomias radicais de pacientes com estádio T1c, de acordo com Epstein et al. (1994). Valor preditivo positivo: 84% (análise contemporânea).

Número de fragmentos com carcinoma	Até 2
Extensão tumoral em 1 fragmento	< 50% da área
Graduação histológica (Gleason)	Ausência de graus 4 ou 5
Densidade do PSA	≤ 0,15

É preciso notar que carcinoma "insignificante" se refere apenas a uma predição de volume tumoral em uma eventual prostatectomia radical. Um volume < 0,5 cc caracteriza um tumor muito pequeno (incipiente). Não se pode saber, entretanto, se esse tumor incipiente terá comportamento biológico latente ou se evoluirá para um carcinoma clínico.

A existência de carcinomas da próstata latentes tem base epidemiológica, quando é feita uma comparação entre a frequência do carcinoma histológico encontrado em autópsias e a prevalência do carcinoma clínico na população. Para um homem com 50 anos de idade e com expectativa de vida de mais 25 anos, o risco de ter adenocarcinoma histológico é de 42%, e de carcinoma clínico 9,5%. O risco de falecer pelo carcinoma prostático é ainda menor (2,9%) (Scardino et al., 1992). A diferença nessas prevalências é uma forte evidência para a existência de carcinomas da próstata latentes.

VIII.2 Processamento do material de RTU ou prostatectomia aberta

VIII.2.1 RTU

São obtidos pequenos fragmentos alongados de próstata que devem ser pesados. Deve-se examinar cada um dos fragmentos com o intuito de detectar áreas pardacentas e/ou amareladas. Áreas pardacentas podem corresponder a infarto, e amareladas a carcinoma. É recomendável que o anatomopatologista processe seis

-Manual de Laudos.indb 543 22/10/13 2:13 PM

cápsulas com fragmentos de RTU para material ressecado de até 30 g e uma cápsula para cada 10 g adicionais. O restante do material deve ser guardado como reserva. A presença de NIP na microscopia é uma indicação para processamento do material da reserva, na tentativa de se detectar eventual carcinoma incidental.

VIII.2.2 Prostatectomia aberta (nodulectomia)

Os lobos devem ser separados, medidos e pesados. Cada lobo deve ser seccionado em fatias de 0,5 cm de espessura, obtendo-se um número total proporcional ao tamanho do lobo. A superfície de corte deve ser descrita. Áreas pardacentas e/ou amareladas têm o mesmo significado que os fragmentos de RTU. De cada fatia, deve ser obtido pelo menos um fragmento quadrado (0,3 cm de lado) de cada um dos quadrantes. A finalidade do exame desses fragmentos não é diagnosticar a hiperplasia nodular da próstata (HNP), o que é feito já na macroscopia, mas detectar eventual presença de NIP e/ou carcinoma incidental.

VIII.3 Prostatectomia radical

A confecção e a anexação de cópia do desenho esquemático (Figura 1) ao laudo é altamente recomendável. Esse desenho fornece ao urologista a visualização rápida, prática e panorâmica de todos os achados anatomopatológicos (Billis, 2011).

VIII.3.1 Processamento do espécime cirúrgico

- Medir e pesar a peça cirúrgica.
- Se a peça vier a fresco, fixá-la em formol tamponado durante 24 horas.
- Pintar com tinta nanquim toda a superfície externa da próstata, utilizando pelo menos duas cores para identificação dos lados direito e esquerdo.
- Pincelar a superfície logo após com ácido acético (vinagre), o que ajuda na adesão da tinta nanquim à peça.
- Seccionar transversalmente a glândula em fatias com aproximadamente 0,5 cm de espessura.
- Descrever a área tumoral, quando visualizada. Na maioria das vezes, ela não é identificada.
- Descrever a presença de nódulos hiperplásicos.
- Seccionar cada fatia transversal da glândula em quatro quadrantes.
- Seccionar as vesículas seminais direita (VSD) e esquerda (VSE) em fragmentos transversais, separando-os em porções proximal (P), média (M) e distal (D).
- Seccionar os ductos deferentes, separando-os em porção proximal (corte transversal) e porção distal (corte longitudinal).

-Manual de Laudos.indb 544 22/10/13 2:13 PM

- Separar as margens de ressecção vesical (MB) e uretral (apical) (MU) pela dissecção em forma de cone. Os autores têm preferência pela sigla MB para margem cirúrgica vesical, a fim de evitar confusão entre as letras V (vesical) e U (uretral), quando estas são escritas à mão.

VIII.3.2 Fragmentos para microscopia

- Fragmentos obtidos por cortes transversais representativos das porções proximal (P), média (M) e distal (D) de ambas as vesículas seminais.
- Um fragmento (corte transversal) da porção proximal e um fragmento (corte longitudinal) da porção distal de ambos os ductos deferentes; são opcionais, uma vez que o comprometimento do ducto deferente só ocorre em casos com invasão de vesícula seminal.
- Fragmentos longitudinais dos cones das margens de ressecção vesical e uretral, obtendo-se preferencialmente oito fragmentos de cada uma das margens.
- Um fragmento representando toda a extensão de cada um dos quadrantes das fatias transversais. Todos os quadrantes são numerados à esquerda e à direita, de baixo para cima. Se os cortes transversais fornecerem quatro fatias, tem-se 16 quadrantes e, consequentemente, 16 fragmentos para o exame microscópico. A glândula prostática deve ser inteiramente embebida em parafina para exame histológico, aceitando-se o embebimento parcial; nesse caso, é importante que fique documentada a metodologia de amostragem utilizada (Osunkoya, 2012).
- Utilizando-se o método semiquantitativo proposto de contagem de pontos, pode-se fazer uma avaliação da extensão tumoral. Desenhado em uma folha de papel, cada quadrante contém oito pontos equidistantes. À medida que os quadrantes são examinados no microscópio, a área ocupada pelo tumor é desenhada proporcionalmente no quadrante correspondente na folha de papel. A análise da distribuição dos pontos positivos em 109 prostatectomias radicais permitiu separar os tumores em cinco grupos de acordo com a extensão: muito limitado (≤ 10 pontos positivos); limitado (11 a 19 pontos positivos); moderadamente extenso (20 a 35 pontos positivos); extenso (36 a 69 pontos positivos); e muito extenso (≥ 70 pontos positivos) (Billis et al., 2004). É controverso, na literatura, se a extensão tumoral é um fator preditivo independente de progressão pós-prostatectomia radical (Epstein, 2011). Assim, uma avaliação quantitativa de extensão tumoral seria opcional. Aconselha-se, entretanto, que seja fornecida pelo menos uma avaliação visual da extensão tumoral.

-Manual de Laudos.indb 545 22/10/13 2:13 PM

Bibliografia

Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relation between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol 1993; 17:336-41.

Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. Cancer 2004; 101:2001-5.

Billis A (ed.) Patologia cirúrgica da próstata. 3. ed. Campinas: Impressão Digital do Brasil, 2011.

Billis A, Freitas LLL, Magna LA, Samara AB, Ferreira U. Prostate cancer with bladder neck involvement: Pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence-free survival after radical prostatectomy. Int Urol Nephrol 2004; 36:363-8.

Billis A, Magna LA, Ferreira U. Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: application of a new practical method for tumor extent evaluation. Int Braz J Urol 2003; 29:113-20.

Billis A, Quintal MM, Meirelles L, Freitas LLL, Magna LA, Ferreira U. Does tumor extent on needle prostatic biopsies influence the value of perineural invasion to predict pathologic stage >T2 in radical prostatectomies? Int Braz J Urol 2010; 36:439-49.

DiGiuseppe JA, Sauvageot J, Epstein JI. Increasing incidence of minimal residual cancer in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol 1997; 21:174-8.

Egan AJM, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. Am J Surg Pathol 1997; 21:1496-500.

Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL; The ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 2005; 29:1228-42.

Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: Implications and current controversies. J Urol 2001; 166:402-10.

Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. Jama 1994; 271:368-74.

Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. J Urol 2011; 186:790-7.

Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. Am J Surg Pathol 1997; 21:1489-95.

Osunkoya AO. Update on prostate pathology. Pathology 2012; 44:391-406.

-Manual de Laudos.indb 546 22/10/13 2:13 PM

Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23:211-22.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds.). TNM classification of malignant tumours. 7. ed. International Union Against Cancer. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2009.

Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL (eds.). Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis. In: Atlas of tumor pathology. 3. Series, Fascicle 28. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2000.

-Manual de Laudos.indb 547 22/10/13 2:13 PM

31

NEOPLASIAS DO RIM – CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

Katia Ramos Moreira Leite
Denise Maria Avancini Costa Malheiros
Marcello Fabiano de Franco

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento

- ☐ Nefrectomia radical
- ☐ Nefrectomia polar
- ☐ Enucleação tumoral
- ☐ Biópsia
  - ☐ Incisional, agulha
  - ☐ Incisional, cunha
- ☐ Outro (especificar) _____

III. Exame macroscópico da peça cirúrgica

III.1 Lateralidade do espécime

- ☐ Direito
- ☐ Esquerdo
- ☐ Não especificado

-Manual de Laudos.indb 548 22/10/13 2:13 PM

III.2 Localização do tumor no rim

- ☐ Polo superior
- ☐ Polo inferior
- ☐ Porção mediana
- ☐ Multifocal
- ☐ Enucleação
- ☐ Outra (especificar)_____
- ☐ Não especificado

III.3 Extensão macroscópica

- ☐ Limitada ao rim
- ☐ Gordura do seio renal
- ☐ Pelve renal
- ☐ Gordura perirrenal
- ☐ Veia renal
- ☐ Suprarrenal
  - ☐ Contiguidade (pT4)
  - ☐ Descontínuo (M1)
- ☐ Órgãos adjacentes (especificar) _____

III.4 Focalidade tumoral

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal

III.5 Dimensões (do maior tumor, se múltiplo)

(_____ × _____ × _____ cm)

III.6 Tumor confinado ao rim

☐ Sim ☐ Não

III.7 Extensão perinefrética (fáscia de Gerota)

☐ Sim ☐ Não

IV. Processamento macroscópico

IV.1 Nefrectomia radical

a. Um fragmento a cada centímetro do tumor
b. Transição tumor-parênquima normal
c. Transição tumor-seio renal ou pelve

-Manual de Laudos.indb 549 22/10/13 2:13 PM

d. Vasos do hilo renal
   i. Artéria
   ii. Veia
   iii. Trombo tumoral + margem cirúrgica
e. Ureter
f. Linfonodos do hilo renal

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

Carcinoma de células renais

- ☐ Células claras
- ☐ Células claras cisticomultilocular
- ☐ Células claras tubulopapilífero
- ☐ Papilífero
  - ☐ Tipo I
  - ☐ Tipo II
  - ☐ Células eosinofílicas
- ☐ Cromófobo
- ☐ Ductos coletores ou de Bellini
- ☐ Medular
- ☐ Translocação Xp11.2 e fusões do gene TFE3/TFEB
- ☐ Carcinoma associado a neuroblastoma
- ☐ Carcinoma de células fusiformes e tubular mucinoso
- ☐ Tubulocístico
- ☐ Associado à doença renal cística adquirida
- ☐ Carcinoma do tipo folicular de tireoide
- ☐ Com estroma leiomiomatoso
- ☐ Inclassificável

V.2 Áreas de padrão sarcomatoso

☐ Sim* ☐ Não

* **Nota:** Especificar porcentagem do padrão sarcomatoide _____%

V.3 Grau nuclear de Fuhrman

- ☐ G1 – Núcleo redondo, uniforme, aproximadamente 10 mcm; nucléolo inconspícuo ou ausente
- ☐ G2 – Núcleo levemente irregular, aproximadamente 15 mcm; nucléolo evidente
- ☐ G3 – Núcleo muito irregular, aproximadamente 20 mcm; nucléolo grande e proeminente

-Manual de Laudos.indb 550 22/10/13 2:13 PM

☐ G4 – Núcleo bizarro e multilobado, 20 mcm ou maior, nucléolo proeminente, cromatina condensada

V.4 Achados patológicos adicionais

V.4.1 Necrose tumoral (qualquer quantidade)

☐ Sim ☐ Não

V.4.2 Invasão da cápsula e gordura perirrenal

☐ Sim ☐ Não

V.4.3 Invasão de gordura do seio renal

☐ Sim ☐ Não

V.4.4 Padrão de crescimento tumoral

☐ Expansivo ☐ Infiltrativo

V.4.5 Margens cirúrgicas

☐ Livres

☐ Comprometidas (p. ex., fáscia de Gerota, veia renal, margem ureteral, etc.) (especificar)_____

V.4.6 Êmbolos neoplásicos na microvasculatura tumoral

☐ Sim ☐ Não

V.4.7 Trombo tumoral na veia renal

☐ Sim ☐ Não

V.4.8 Trombo tumoral na veia cava

☐ Sim ☐ Não

V.4.9 Suprarrenal

☐ Não identificada

☐ Sem anormalidades

☐ Extensão direta do tumor (T4)

☐ Neoplasia metastática

☐ Outras alterações (especificar) _____

V.4.10 Linfonodos hilares ou enviados em separado

☐ Carcinoma metastático

☐ Presente: número e tamanho

☐ Ausência de metástases

V.5 Achados patológicos no parênquima renal não neoplásico

☐ Tecido insuficiente (espécime de nefrectomia parcial com < 5 mm de tecido não neoplásico adjacente)

☐ Alterações patológicas significativas

☐ Nenhuma identificada

-Manual de Laudos.indb 551 22/10/13 2:13 PM

☐ Doença glomerular (especificar tipo) _____
☐ Doença tubulointersticial (especificar tipo) _____
☐ Doença vascular (especificar tipo) _____
☐ Outra (especificar) _____

V.6 Outras lesões

☐ Cisto(s) (especificar tipo) _____
☐ Adenoma tubular (papilar)
☐ Outro (especificar) _____

V.7 Outros tipos tumorais

☐ Oncocitoma
☐ Adenoma papilífero
☐ Angiomiolipoma
☐ Nefroma cístico
☐ Adenoma metanéfrico
☐ Tumor do estroma metanéfrico

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de nefrectomia radical esquerda:

- Rim: carcinoma de células renais do tipo células claras, grau nuclear de Fuhrman 3. O tumor mede 10 cm de diâmetro e tem contornos expansivos em relação ao parênquima adjacente. É constituído exclusivamente por células claras e tem arquitetura alveolar. Presença de áreas de necrose que comprometem aproximadamente 20% da neoplasia. Presença de êmbolos neoplásicos na microvasculatura tumoral. O tumor infiltra a gordura do seio renal. Não há comprometimento da cápsula ou do tecido adiposo perirrenal. O parênquima renal adjacente tem glomérulos em número adequado com forma e celularidade preservadas. Moderada fibrose intersticial acompanhada de discreta atividade inflamatória linfocitária e atrofia tubular focal.
- Cápsula e gordura perirrenal: ausência de infiltração tumoral.
- Vasos do hilo renal: aterosclerose do ramo arterial. Ausência de invasão tumoral
- Ureter: revestimento urotelial sem anormalidades. Ausência de neoplasia.
- Linfonodos do hilo renal: hiperplasia linfoide reacional. Ausência de neoplasia metastática (0/2).
- Suprarrenal esquerda: ausência de alterações relevantes. Ausência de invasão tumoral.
- Estadiamento TNM (2010): pT3aN0.

-Manual de Laudos.indb 552 22/10/13 2:13 PM

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento patológico (pTNM) (2010)

Descritores do TNM (apenas se aplicável)

- ☐ m (tumores primários múltiplos)
- ☐ r (recorrência)
- ☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor medindo 7 cm ou menos de diâmetro, limitado ao rim
  - ☐ pT1a – Tumor medindo 4 cm ou menos de diâmetro, limitado ao rim
  - ☐ pT1b – Tumor medindo mais de 4 cm, mas não mais do que 7 cm de diâmetro, limitado ao rim
- ☐ pT2 – Tumor medindo mais do que 7 cm, limitado ao rim
  - ☐ pT2a – Tumor medindo mais do que 7 cm, mas menor ou igual a 10 cm de diâmetro, limitado ao rim
  - ☐ pT2b – Tumor medindo mais do que 10 cm, limitado ao rim
- ☐ pT3 – Tumor se estende às veias principais ou ao tecido perinéfrico, mas não à glândula suprarrenal ipsilateral ou além da fáscia de Gerota
  - ☐ pT3a – O tumor se estende macroscopicamente à veia renal ou a seus ramos segmentares, ou o tumor invade a gordura perirrenal ou do seio renal, mas não se estende além da fáscia de Gerota
  - ☐ pT3b – O tumor se estende macroscopicamente à veia cava abaixo do diafragma
  - ☐ pT3c – O tumor se estende macroscopicamente à veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
- ☐ pT4 – O tumor se estende além da fáscia de Gerota (incluindo extensão contígua à glândula suprarrenal ipsilateral)

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase(s) em linfonodos regionais
- ☐ Linfonodos não submetidos ou não encontrados

Número de linfonodos examinados

- ☐ Especificar _____

-Manual de Laudos.indb 553 22/10/13 2:13 PM

☐ Número não pode ser determinado (explicar) _____

Número de linfonodos acometidos

☐ Especificar _____

Número não pode ser determinado (explicar) _____

pM – Metástases a distância

☐ Não aplicável

☐ pM1 – Metástases a distância

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Alterações patológicas no parênquima renal não neoplásico

É importante reconhecer e diagnosticar as alterações patológicas no parênquima renal não neoplásico, como nefroesclerose arterioarteriolar (30% dos casos), nefropatia diabética (20% dos casos) e outras afecções (glomerulopatias, microangiopatia trombótica, etc.). O encontro de mais de 20% de glomeruloesclerose global ou de glomeruloesclerose diabética difusa avançada é fator preditivo de importante declínio da função renal após 6 meses da nefrectomia radical.

VIII.2 Classificação dos carcinomas de células renais

À última classificação dos carcinomas de células renais publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2004, acrescentaram-se muitas que estão listadas no começo deste capítulo.

Apesar de o carcinoma de células claras ser o tipo mais comum, o reconhecimento dos outros tipos é importante tanto do ponto de vista prognóstico quanto de tratamento. O desenvolvimento de drogas-alvo moleculares mudou o tratamento dos carcinomas renais e, dependendo das alterações moleculares, elas serão mais ou menos eficientes.

Os inibidores tirosina-quinase do tipo sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe, axitinibe, etc. atuam em receptores tirosina-quinase VEGFR, PDGFR e c-Kit com maior ou menor afinidade, e o princípio é o bloqueio da atividade de genes que têm elementos de resposta ao fator induzido pela hipóxia (HIF), o qual está superexpresso no carcinoma de células claras, em razão da mutação e/ou da perda do gene Von-Hippel Lindal (VHL) responsável pela promoção da degradação de HIF. O diagnóstico inadequado de carcinoma de células claras, principalmente daqueles tumores relacionados à translocação, que também são constituídos por células claras, induzirá à instituição de um tratamento inadequado.

-Manual de Laudos.indb 554 22/10/13 2:13 PM

Outra confusão importante e de forte impacto principalmente no prognóstico é a dificuldade da distinção dos tumores oncocíticos. O oncocitoma é um tumor benigno, enquanto o carcinoma cromófobo tem comportamento variável, podendo progredir dependendo das demais características prognósticas. Além dos detalhes morfológicos celulares e arquiteturais, o estudo imuno-histoquímico auxilia muito no diagnóstico definitivo. Ambos expressam CD117 e, enquanto o carcinoma cromófobo expressa citoceratina 7 de modo difuso e forte, o oncocitoma mostra positividade focal e eventualmente ausente (Brimo e Epstein, 2012).

Ainda devem ser considerados os carcinomas inclassificáveis que correspondem a 1 a 6% dos tumores e são aqueles cuja morfologia não se encaixa em nenhum dos tipos conhecidos. Segundo estudo publicado recentemente por Lopez-Beltran et al. (2012), o comportamento desses tumores depende dos fatores prognósticos importantes para as demais variantes, não tendo um comportamento padrão.

O padrão sarcomatoso pode estar presente em qualquer das variantes e representa importante indicador prognóstico desfavorável. Assim, recomenda-se a representação generosa dos tumores com inclusão de áreas branco-acinzentadas do tipo "carne de peixe" para identificação dessas áreas de indiferenciação (Shuch et al., 2012).

O diferencial entre carcinoma urotelial e carcinoma de células renais ocorrerá ocasionalmente, principalmente em material de biópsia por agulha – prática cada vez mais frequente nos tumores de rim, por causa da implementação de tratamentos minimamente invasivos, como a crioablação. Esse diagnóstico é importante, pois, enquanto os carcinomas uroteliais respondem à quimioterapia, os carcinomas de células renais não o fazem e são eventualmente resistentes a todas as formas de tratamento. Um exemplo disso são os carcinomas de ductos coletores ou de Bellini e os carcinomas medulares.

A imuno-histoquímica é de grande ajuda nesses casos. Os carcinomas uroteliais expressam p63 enquanto os carcinomas de Bellini expressam Pax8. Assim, tumores p63(+)Pax8(-) são uroteliais, enquanto tumores p63(-)Pax8(+) são de ductos coletores ou Bellini (Albadine et al., 2010).

A Tabela 1 ilustra o perfil imuno-histoquímico que auxilia no diagnóstico diferencial entre os diversos tipos de tumores renais.

VIII.3 Exame macroscópico

Muita atenção deve ser dada ao exame macroscópico dos espécimes renais. É importante amostrar com cuidado a extensão tumoral para a gordura perirrenal e a fáscia de Gerota, que são importantes determinantes do estadiamento. A invasão do seio renal é um fenômeno frequente, quase a totalidade dos tumores maiores do que 7 cm tem essa característica e a invasão dessa região define um carci-

-Manual de Laudos.indb 555 22/10/13 2:13 PM

Tabela 1 Perfil imuno-histoquímico das neoplasias renais mais comuns.

Anticorpo	Células claras	Papilífero	Carcinoma tubular e fusocelular mucinoso	Cromófobo	Oncocitoma	Ducto coletor	Translocação Xp11.2	Papilífero de células claras	Urotelial	Angiomio-lipoma epitelioide
Vimentina	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
CD10	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
CK7	-	+	+	+ (difuso)	+ (focal)	+	-	+	+	-
CK de alto peso	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
AE1/AE3 – CK18	+	+	+	+	+	+	-/+ (focal)	+	+	-
TFE3	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
AMACR	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
PAX8	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
PAX2	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
P63	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
CD117	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
RCC	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
CAIX	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HMB-45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Melan-A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
AML	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Fonte: Shen et al., 2012

-Manual de Laudos.indb 556 22/10/13 2:13 PM

noma pT3a. Tem implicação prognóstica importante, pois facilita a disseminação neoplásica, em razão da rica vascularização, e prevê o comportamento mais agressivo, maior até que o envolvimento da gordura perirrenal (Thompson et al., 2005). Outro detalhe importante é o comprometimento suprarrenal pela neoplasia. Enquanto a extensão direta caracteriza um tumor pT4, um nódulo tumoral sem continuidade com o rim é estadiado pM1.

As margens ureterais e vasculares, assim como a cápsula renal, a gordura perirrenal e a fáscia de Gerota, devem ser representadas para avaliação histológica.

Nos espécimes de nefrectomia polar ou enucleação de tumores renais, as margens devem ser pintadas com tinta nanquim e a gordura perirrenal, que eventualmente acompanha o espécime, deve ser representada para análise histológica.

VIII.4 Graduação nuclear de Fuhrman

A graduação nuclear de Fuhrman é um dos fatores prognósticos mais importantes junto com estadiamento e a presença de êmbolos neoplásicos intravasculares. Deve-se considerar a área de maior grau no resultado final.

Para os carcinomas cromófobos que exibem núcleos em geral maiores e de contornos irregulares, existe uma nova proposta de graduação (Paner et al., 2010).

A graduação de Fuhrman caracteriza-se por:

- Grau 1: Núcleo redondo, uniforme, de aproximadamente 10 mcm de diâmetro com nucléolo inconspícuo ou ausente.
- Grau 2: Núcleo discretamente irregular de aproximadamente 15 mcm de diâmetro com nucléolo evidente.
- Grau 3: Núcleo bastante irregular de aproximadamente 20 mcm de diâmetro com nucléolo proeminente.
- Grau 4: Núcleo bizarro e multilobado de 20 mcm de diâmetro ou maior com nucléolo proeminente e cromatina condensada.

Bibliografia

Albadine R, Schultz L, Illei P, Ertoy D, Hicks J, Sharma R et al. PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. Am J Surg Pathol 2010; 34(7):965-9.

Brimo F, Epstein JI. Selected common diagnostic problems in urologic pathology: perspectives from a large consult service in genitourinary pathology. Arch Path Lab Med 2012; 136(4):360-71.

Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, Blanca A, Algaba F, Scarpelli M et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. BJU Intern 2012; 110(6):786-93.

-Manual de Laudos.indb 557 22/10/13 2:13 PM

Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Moch H et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. Am J Surg Pathol 2010; 34(9):1233-40.

Shen SS, Truong LD, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms: when is it really useful? Arch Pathol Lab Med 2012; 136(4):410-7.

Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. Oncologist 2012; 17(1):46-54.

Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? J Urology 2005; 174(4 Pt 1):1218-21.

-Manual de Laudos.indb 558 22/10/13 2:13 PM

32

CARCINOMA DA PELVE RENAL E URETER

Alexandre Rolim da Paz
Athanase Billis
Katia Ramos Moreira Leite

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C65 Neoplasia maligna da pelve renal
C66 Neoplasia maligna dos ureteres

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

Nota: Na identificação do paciente, além dos dados relativos a idade, cor, sexo e número de prontuário, deve constar a lateralidade da amostra, bem como um sumário clínico detalhado. História de procedimentos urinários prévios ou tratamentos anteriores, como radioterapia e quimioterapia, devem estar consignados ao resumo clínico. Alguns grupos populacionais têm maior risco de desenvolver tumores uroteliais do trato urinário superior: trabalhadores expostos a corantes à base de anilina, usuários abusivos de analgésicos e habitantes de certas áreas geográficas, como os Bálcãs, onde há nefropatia endêmica. Os carcinomas uroteliais do trato urinário superior também estão presentes na síndrome do câncer colorretal hereditário não associado à polipose ([HNPCC] síndrome de Lynch II).

III. Procedimento cirúrgico

☐ Nefroureterectomia radical
☐ Nefroureterectomia parcial
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não determinado
☐ Ureterectomia segmentar
☐ Biópsia

-Manual de Laudos.indb 559 22/10/13 2:13 PM

IV. Exame macroscópico

IV.1 Integridade da amostra

- ☐ Íntegra
- ☐ Seccionada
- ☐ Fragmentada

IV.2 Fixação da amostra

- ☐ Formalina tamponada
- ☐ Álcool
- ☐ Formalina não tamponada
- ☐ A fresco
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinada

IV.3 Aspecto macroscópico

- ☐ Papilífero
- ☐ Polipoide
- ☐ Nodular
- ☐ Ulcerado
- ☐ Infiltrativo
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não determinado

IV.4 Tamanho da lesão

- ☐ _____ × _____ × _____ cm
- ☐ Não pode ser determinado

IV.5 Extensão da lesão

- ☐ Estrita à pelve renal
- ☐ Restrita ao ureter
- ☐ Compromete a pelve renal e o ureter
- ☐ Compromete o seio/hilo renal
- ☐ Infiltra o parênquima renal
- ☐ Infiltra o tecido adiposo perirrenal/periureteral
- ☐ Invade órgão adjacente
- ☐ Não pode ser determinada

IV.6 Procedimento macroscópico

IV.6.1 Biópsias por agulha ou ressecção endoscópica

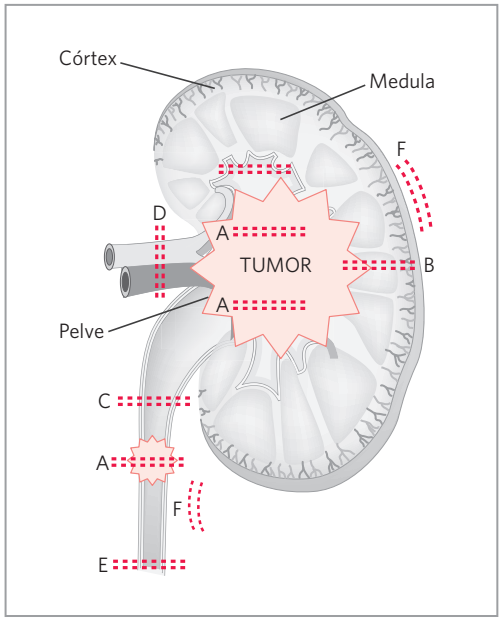
Toda a amostra deve ser submetida à avaliação histopatológica.

-Manual de Laudos.indb 560 22/10/13 2:13 PM

IV.6.2 Nefroureterectomia

Medir e pesar o espécime, identificar o coto ureteral e vasos do hilo renal, e dissecar o tecido adiposo perirrenal à procura de linfonodos. Seccionar longitudinalmente o espécime por meio do hilo renal, identificar a lesão e fixar em formalina tamponada por 12 a 24 horas. Em seguida, retirar amostras para documentar a relação do tumor com a (A) profundidade de invasão no córion/muscular própria, (B) infiltração do parênquima renal adjacente, (C) pelve renal/ureter não tumoral, (D) hilo renal com vasos e tecido adiposo peripélvico/periureteral, (E) margem cirúrgica ureteral e/ou manguito vesical e (F) margem cirúrgica de partes moles periureteral/perirrenal (Figura 1).

Figura 1 Nefroureterectomia

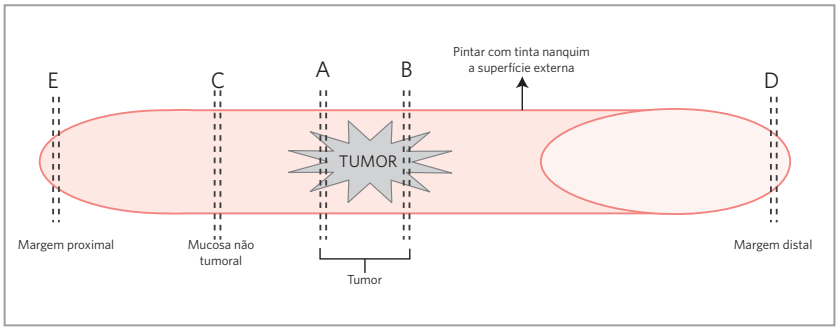


IV.6.3 Ureterectomia segmentar

Procedimento utilizado para casos selecionados de tumores situados nos terços proximal ou médio do ureter. O comprimento e o diâmetro do segmento ureteral devem ser anotados, e a superfície externa marcada por tinta nanquim. Seccionar longitudinalmente o segmento e registrar as alterações macroscópicas na mucosa. Secções devem ser obtidas de: (A) lesão, para demonstrar a profundidade de invasão; (B) lesão + mucosa adjacente; (C) ao menos uma secção da mucosa aparentemente normal; (D) margem distal; e (E) margem proximal (Figura 2).

-Manual de Laudos.indb 561 22/10/13 2:13 PM

Figura 2 Ureterectomia segmentar.



Nota 1: Anatomia da pelve renal/ureter: o lúmen da pelve renal/ureter está revestido por urotélio (também chamado epitélio de transição), que repousa em uma membrana basal situada sobre lâmina própria constituída por tecido conectivo frouxo altamente vascularizado. Diferentemente do observado na bexiga e no ureter, a lâmina própria está ausente abaixo do urotélio que reveste a papila renal na pelve e ao longo dos cálices menores. O urotélio é constituído por três a cinco camadas de células na pelve e quatro a sete camadas de células no ureter. A pelve e o ureter têm uma parede contínua muscular que se origina nos fórnices dos cálices menores como pequenos fascículos de células musculares lisas entrelaçadas. A muscular própria não está dividida em camadas distintas, externa e interna. Próximo à bexiga, o ureter adquire uma bainha externa do músculo detrusor e os fascículos musculares se orientam longitudinalmente. As fibras longitudinais continuam através da parede da bexiga e alcançam a submucosa, na qual se espalham sobre o orifício ureteral e contribuem para a formação do trígono vesical. Essas fibras terminam próximo do colo da bexiga na mulher e no *verumontanum* no homem.

Nota 2: Aspectos macroscópicos dos tumores de pelve renal/ureter: geralmente são lesões papilíferas, friáveis, que devem ser fixadas antes de retirados os fragmentos para microscopia. Tumores papilíferos grandes frequentemente causam oclusão do ureter e consequente hidronefrose. Alguns tumores da pelve renal infiltram o tecido subjacente ou o parênquima renal de forma compressiva, com bordos rombos e sem infiltração evidente à macroscopia, ou exibem aparência macroscópica de massas esquirrosas invadindo o parênquima renal e com pouca evidência de origem na mucosa da pelve renal. Nestes casos, a representação extensa da lesão e do tecido renal adjacente é recomendada, bem como métodos auxiliares como imuno-histoquímica para comprovar a origem na pelve renal.

-Manual de Laudos.indb 562 22/10/13 2:13 PM

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

- ☐ Displasia urotelial
- ☐ Carcinoma *in situ*
- ☐ Carcinoma urotelial
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação escamosa
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação glandular
- ☐ Carcinoma urotelial, variante histológica (especificar) _____
- ☐ Carcinoma epidermoide e variantes histológicas (especificar)_____
- ☐ Adenocarcinoma e variantes histológicas (especificar) _____
- ☐ Carcinoma de pequenas células
- ☐ Carcinoma indiferenciado (especificar) _____
- ☐ Carcinoma metastático

V.2 Configuração microscópica

- ☐ Papilífero
- ☐ Não papilífero
- ☐ Papilífero e não papilífero
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinado

V.3 Grau histológico (OMS/Sipu)

- ☐ Carcinoma urotelial
  - ☐ Alto grau
  - ☐ Baixo grau
- ☐ Carcinoma epidermoide/adenocarcinoma
  - ☐ Bem diferenciado
  - ☐ Moderadamente diferenciado
  - ☐ Pouco diferenciado
- ☐ Outro carcinoma (especificar) _____
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Alto grau
- ☐ Não aplicável
- ☐ Não pode ser determinado

V.4 Extensão neoplásica

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Sem evidências de tumor primário
- ☐ Carcinoma papilífero não invasivo

-Manual de Laudos.indb 563 22/10/13 2:13 PM

- ☐ Carcinoma *in situ* (plano)
- ☐ O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (lâmina própria)
  - ☐ Há representação histológica da camada muscular própria
  - ☐ Não há representação histológica da camada muscular própria
  - ☐ A representação da camada muscular própria não pode ser determinada
- ☐ Infiltração da camada muscular própria indefinida
- ☐ O tumor infiltra a camada muscular própria
- ☐ O tumor infiltra além da camada muscular própria
  - ☐ Infiltra o tecido adiposo peripélvico ou o parênquima renal (neoplasia da pelve renal)
  - ☐ Infiltra o tecido adiposo periureteral
- ☐ O tumor infiltra órgãos adjacentes ou através do rim em direção ao tecido adiposo perirrenal (neoplasia da pelve renal)

V.5 Invasão neoplásica angiolinfática

- ☐ Presente
- ☐ Não detectada
- ☐ Não pode ser determinada

V.6 Margem(ns) cirúrgica(s)

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Comprometida(s) por carcinoma invasivo (especificar) _____
- ☐ Comprometida(s) por carcinoma *in situ*/carcinoma urotelial de alto grau não invasivo (especificar) _____
- ☐ Livre(s) de comprometimento por carcinoma invasivo/carcinoma *in situ*/carcinoma urotelial de alto grau não invasivo

V.7 Lesões epiteliais associadas

- ☐ Não detectadas
- ☐ Papiloma urotelial
- ☐ Papiloma urotelial do tipo invertido
- ☐ Neoplasia urotelial papilífera de baixo potencial de malignidade
- ☐ Não podem ser determinadas

V.8 Achados anatomopatológicos no tecido renal não neoplásico

- ☐ Tecido renal insuficiente
- ☐ Alterações morfológicas significativas (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 564 22/10/13 2:13 PM

VI. Diagnóstico final (exemplo)

VI.1 Produto de nefroureterectomia direita

Carcinoma urotelial de alto grau da pelve renal. Tamanho: 4,5 cm. Presença de infiltração neoplásica da camada muscular própria da pelve. Ausência de infiltração neoplásica do tecido renal subjacente. Invasão neoplásica angiolinfática: não detectada. Hilo e seio renal livres de comprometimento neoplásico. Presença de extensão neoplásica ao segmento ureteral, sem infiltração do córion subjacente. Margens cirúrgicas ureteral e perirrenal livres de comprometimento neoplásico. Linfonodo do tecido adiposo perirrenal sem evidências de comprometimento neoplásico. Estadiamento patológico (TNM): pT2 pN0 pMx.

VI.2 Biópsia/ressecção endoscópica

Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau. Ausência de infiltração neoplásica do córion. Ausência de representação histológica da camada muscular própria. Estadiamento patológico: pTa.

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento patológico (TNM, 2009) dos tumores da pelve renal/ureter.

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser determinado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTa – Carcinoma papilífero não invasivo
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ* (plano)
- ☐ pT1 – O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (lâmina própria)
- ☐ pT2 – O tumor infiltra a camada muscular própria
- ☐ pT3 – O tumor infiltra além da camada muscular no tecido adiposo peripélvico/perirrenal ou no tecido adiposo periureteral (tumores do ureter)
- ☐ pT4 – O tumor infiltra órgãos adjacentes ou através do rim em direção ao tecido adiposo perirrenal (tumores renais)

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não podem ser determinados
- ☐ pN0 – Sem metástase linfonodal
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional único com 2 cm ou menos no maior diâmetro

-Manual de Laudos.indb 565 22/10/13 2:13 PM

☐ pN2 – Metástase em linfonodo regional único com mais de 2 cm e menos de 5 cm no maior diâmetro, ou metástase em múltiplos linfonodos, nenhum deles com mais de 5 cm no maior diâmetro

☐ pN3 – Metástase em linfonodo regional com mais de 5 cm no maior diâmetro

☐ Linfonodos ausentes

pM – Metástases a distância

☐ Não se aplica

☐ pM1 – Metástase presente

Especificar topografia _____

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Epidemiologia e tipos histológicos do carcinoma da pelve renal/ureter

Os tumores da pelve renal são duas vezes mais comuns do que os ureterais. Os tumores primários da pelve renal representam cerca de 7% de todos os tumores renais. A maioria (mais de 95% dos casos) dos carcinomas da pelve renal e ureter é de origem urotelial. Cerca de 2 a 4 dos casos são bilaterais. A multifocalidade é relativamente frequente, sendo detectada em 21 a 47% dos pacientes com carcinomas uroteliais da pelve renal. Cerca de 50% dos pacientes com tumores do trato urinário podem ter associado um carcinoma urotelial de bexiga. A mucosa adjacente aos tumores invasivos pélvico/ureteral está alterada por displasia ou carcinoma *in situ* em 90% dos casos.

A localização mais comum dos tumores ureterais é no segmento distal e, por causa da alta recorrência dessas neoplasias no segmento distal ao tumor ressecado (15 a 20%), a nefroureterectomia com ressecção de um manguito (*cuff*) vesical é considerada a cirurgia de escolha. O carcinoma urotelial é um tumor heterogêneo com grande propensão a subtipos histológicos distintos e diferenciação divergente, com aspectos morfológicos característicos. Essas variantes têm significado clínico em diversos níveis: (1) diagnóstico, na medida em que a identificação correta de determinada variante morfológica for essencial para evitar interpretações errôneas, principalmente com lesões benignas e tumores metastáticos; (2) prognóstico, para estratificação de risco do paciente; (3) terapêutica, em que o diagnóstico de uma variante em particular pode estar associado com a introdução de uma terapia diferente da utilizada para os carcinomas uroteliais convencionais.

Uma variedade de padrões arquiteturais não usuais, como os tipos em ninho, invertido e microcístico, podem ser confundidos com processos reativos ou tumores benignos. Outros, como as variantes plasmocitoide, micropapilar e de células discoesivas, podem simular tumores metastáticos.

-Manual de Laudos.indb 566 22/10/13 2:13 PM

Duas regras gerais devem estar sempre presentes ao se avaliar uma variante histológica de carcinoma urotelial: primeiramente, deve-se deixar consignado ao laudo anatomopatológico esse achado, pois as metástases decorrentes podem exibir apenas esse fenótipo não usual, o que facilita a correlação com o tumor primário; segundo, quanto mais o tumor se afasta do aspecto urotelial usual, mais se aproxima de uma neoplasia metastática ou infiltrando secundariamente a bexiga. Em geral, os carcinomas uroteliais com aspectos morfológicos não usuais têm pior prognóstico do que os carcinomas uroteliais convencionais. A variante plasmocitoide tem com frequência expressão imuno-histoquímica positiva para CD138, o que dificulta ainda mais o diagnóstico diferencial com plasmocitoma.

VIII.1.1 Variantes histológicas dos carcinomas uroteliais

- Padrão em ninhos (*nested type*).
- Padrão microcístico.
- Padrão de túbulos pequenos.
- Padrão invertido.
- Micropapilífero.
- Sarcomatoide.
- Células claras.
- Plasmocitoide.
- Rabdoide.
- Rico em lipídio.
- Com células do sinciciotrofoblasto.
- Com estroma pseudossarcomatoso.
- Com metaplasia estromal óssea/cartilaginosa.
- Com células gigantes do tipo osteoclasto.
- Com infiltrado linfoide proeminente.

VIII.1.2 Variantes histológicas dos carcinomas epidermoides

- Verrucoso.
- Basaloide.
- Sarcomatoide.

VIII.1.3 Variantes histológicas dos adenocarcinomas

- Tipo intestinal.
- Mucinoso.
- Células em anel de sinete.
- Células claras.
- Hepatoide.
- Sem outra especificação (SOE) – mistura dos subtipos anteriores.

-Manual de Laudos.indb 567 22/10/13 2:13 PM

VIII.1.4 Subtipos de carcinomas indiferenciados

- Carcinoma de pequenas células.
- Carcinoma neuroendócrino de grandes células.
- Carcinoma linfoepitelioma-símile.
- Carcinoma rico em osteoclastos.
- Carcinoma de células gigantes.
- Não especificado.

VIII.2 Classificação e graduação histológica das neoplasias uroteliais

Em razão do frequente padrão papilífero e friável das neoplasias, que as tornam muito propensas à fragmentação e ao deslocamento de blocos tumorais, recomenda-se adequada fixação do material antes do processamento macroscópico. Isso permite melhor acurácia na classificação e no estadiamento dos tumores. A graduação histológica é semelhante à utilizada para os tumores vesicais. Utiliza-se a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS)/Sociedade Internacional de Patologia Urológica (Isup).

- Mucosa normal.
- Hiperplasia.
  - Plana.
  - Papilífera.
- Lesões planas com atipias.
  - Atipia reacional (inflamatória).
  - Atipia de significado indeterminado.
  - Displasia (neoplasia intraurotelial de baixo grau).
  - Carcinoma *in situ* (neoplasia intraurotelial de alto grau).
- Neoplasias papilíferas benignas.
  - Papiloma.
  - Papiloma invertido.
- Neoplasias papilíferas malignas (pTa).
  - Neoplasia urotelial papilífera de baixo potencial maligno.
  - Carcinoma papilífero de baixo grau.
  - Carcinoma papilífero de alto grau.
- Neoplasias invasivas (pT1-pT4).
  - Carcinoma urotelial de baixo grau.
  - Carcinoma urotelial de alto grau.

VIII.3 Estadiamento

O fator prognóstico mais importante para o carcinoma da pelve renal/ureter é o estadiamento e a profundidade da invasão neoplásica. Outros fatores incluem grau

-Manual de Laudos.indb 568 22/10/13 2:13 PM

histológico, margens cirúrgicas, invasão angiolinfática, idade e tipo de tratamento, bem como a presença e a gravidade da neoplasia urotelial associada.

VIII.4 Imuno-histoquímica

A maioria dos carcinomas uroteliais usuais é positiva para CK7 e um percentual menor de casos para CK20. Tumores pouco diferenciados com positividade para ambos os marcadores são altamente sugestivos de carcinoma urotelial. Outros marcadores frequentemente positivos nos carcinomas uroteliais são p63, 34-beta-E12, trombomodulina e uroplaquina III. O Gata3 expressa-se de forma difusa e intensa na maioria dos carcinomas uroteliais, auxiliando o diagnóstico diferencial com os carcinomas epidermoides de colo uterino/canal anal, onde tem expressão rara e focal.

Bibliografia

Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. J Urol 2007; 177:1715-20.

Chang A, Amin A, Gabrielson E, Illei P, Roden RB, Sharma R et al. Utility of Gata3 immunohistochemistry in differentiating urothelial carcinoma from prostate adenocarcinoma and squamous cell carcinomas of the uterine cervix, anus and lung. Am J Surg Pathol 2012; 36:1472-6.

Delahunt B, Amin MB, Hofstader F et al. Tumours of the renal pelvis and ureter. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds.). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC; 2004.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2009.

Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK; The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998; 22:1435-48.

Gupta R, Paner GP, Amin MB. Neoplasms of the upper urinary tract: a review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. Adv Anat Pathol 2008; 15:127-39.

Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E et al.; The Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009; 115:1224-33.

Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol 2004; 28:1545-52.

-Manual de Laudos.indb 569 22/10/13 2:13 PM

Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, Michal M, Suster S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis : clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. Mod Pathol 2006; 19:494-503.
Reuter VE. Urinary bladder, ureter, and renal pelvis. In: Mills SE (ed.). Histology for pathologists. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

-Manual de Laudos.indb 570 22/10/13 2:13 PM

33

NEOPLASIAS DA BEXIGA E DA URETRA

Alexandre Rolim da Paz
Athanase Billis
Romulo Loss Mattedi

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C67 Neoplasia maligna da bexiga
C68.0 Neoplasia maligna da uretra

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

Nota: Na identificação do paciente, além dos dados relativos a idade, cor, sexo e número de prontuário, deve constar um sumário clínico detalhado, incluindo história de cálculos, infecção, obstrução, procedimentos prévios no trato urinário ou tratamentos anteriores, como radioterapia e quimioterapia, que podem levar a alterações reativas no epitélio uretral/vesical mimetizando neoplasias. Informações dos achados cistoscópicos são fundamentais para a caracterização da lesão e auxiliam na interpretação dos espécimes de ressecção endoscópica transuretral ou biópsia. Neoplasias prévias devem ser relatadas, incluindo o tipo e o grau histológicos.

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia
- ☐ Ressecção transuretral (RTU)
- ☐ Cistectomia parcial
- ☐ Cistectomia total
- ☐ Cistectomia radical
- ☐ Cistectomia + uretrectomia
- ☐ Cistoprostatectomia radical
- ☐ Cistoprostatectomia + uretrectomia
- ☐ Uretrectomia parcial
- ☐ Uretrectomia total
- ☐ Uretrectomia + penectomia
- ☐ Exenteração anterior
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não determinado

-Manual de Laudos.indb 571 22/10/13 2:13 PM

IV. Exame macroscópico

IV.1 Integridade da amostra

- ☐ Íntegra
- ☐ Seccionada
- ☐ Fragmentada

IV.2 Fixação da amostra

- ☐ Formalina tamponada
- ☐ Álcool
- ☐ Formalina não tamponada
- ☐ A fresco
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinada

IV.3 Localização da lesão (assinalar mais de uma topografia, se multifocal)

- ☐ Trígono
- ☐ Parede lateral direita
- ☐ Parede lateral esquerda
- ☐ Parede anterior
- ☐ Parede posterior
- ☐ Cúpula (domo)
- ☐ Uretra prostática
- ☐ Uretra membranosa
- ☐ Uretra peniana
- ☐ Uretra feminina anterior
- ☐ Uretra feminina posterior
- ☐ Não determinado
- ☐ Outro (especificar)_____

IV.4 Aspecto macroscópico

- ☐ Papilífero
- ☐ Polipoide
- ☐ Nodular
- ☐ Ulcerado
- ☐ Infiltrativo
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não determinado

IV.5 Tamanho da lesão

- ☐ _____ × _____ × _____ cm
- ☐ Não pode ser determinado

IV.6 Extensão da lesão

IV.6.1 Carcinoma vesical

- ☐ Restrito à mucosa vesical
- ☐ Infiltração da parede muscular
- ☐ Comprometimento do óstio ureteral
  - ☐ Direito
  - ☐ Esquerdo

-Manual de Laudos.indb 572 22/10/13 2:13 PM

☐ Infiltração do tecido adiposo perivesical

☐ Infiltração de órgão/estrutura adjacente (especificar) _____

IV.6.2 Carcinoma uretral não urotelial

☐ Restrito à mucosa uretral

☐ Infiltração da parede uretral

☐ Infiltração neoplásica de órgão/estrutura adjacente (especificar) _____

V. Procedimento macroscópico

V.1 Biópsia endoscópica

Todo o material biopsiado deve ser encaminhado para estudo histopatológico.

V.2 Ressecção transuretral (RTU)

Medir e pesar o espécime. Submeter no mínimo um cassete por centímetro do maior diâmetro do conjunto dos fragmentos tumorais (p. ex., vários fragmentos medindo em conjunto 4 × 3 cm = quatro cassetes). Se a neoplasia for não invasiva na primeira amostragem, submeter mais amostras teciduais para processamento histológico. Se a neoplasia infiltra a lâmina própria na primeira amostragem, deve-se incluir mais material, ou eventualmente amostrar todo o material enviado, para afastar a hipótese de invasão da camada muscular própria.

V.3 Cistectomia radical/cistoprostatectomia

Nos espécimes recebidos a fresco, deve-se realizar incisão longitudinal com uma tesoura a partir da uretra em direção à parede anterior da bexiga, completando-a em forma de Y; a peça é distendida e fixada em prancha de cortiça ou similar. Para peças já previamente fixadas, recomenda-se cortar a bexiga lateralmente, dividindo-a em duas metades, anterior e posterior, fazendo o mesmo para a próstata, sempre procurando passar pela uretra prostática. Em ambos os casos, recomenda-se pintar a superfície externa com tinta nanquim. Retirar fragmentos para microscopia do tumor: (a) por cortes transversais, amostrar ao menos quatro fragmentos do tumor, incluindo a área de maior profundidade de invasão macroscópica na parede, devendo-se amostrar toda a espessura desta; (b) mucosa vesical não tumoral distante da lesão, incluindo trígono, cúpula e paredes laterais, além de eventuais lesões distantes da lesão principal; (c) secções transversais das margens cirúrgicas ureterais e uretral (se presente um segmento longo do ureter, amostrar mais secções deste, além da margem, pois o carcinoma urotelial frequentemente é multifocal); (d) cortes transversais na transição entre o colo vesical e a uretra prostática, para avaliação de extensão tumoral para próstata, carcinoma *in situ* em ductos prostáticos ou invasão do

-Manual de Laudos.indb 573 22/10/13 2:13 PM

estroma prostático; (e) secções das porções posteriores dos lobos prostáticos (mínimo de quatro cassetes para cada lobo) e das porções proximais de ambas as vesículas seminais; (f) tecido adiposo perivesical e eventuais linfonodos de permeio, registrando se o tumor invade macroscopicamente a gordura, e incluindo a totalidade dos linfonodos dissecados não envolvidos pela neoplasia ao exame macroscópico; (g) margens cirúrgicas de tecidos moles perivesicais; (h) estrutura/órgão adjacente enviado em conjunto.

V.4 Cistectomia parcial

O tumor deve ser amostrado como nas cistectomias radicais. Caso venham especificadas, as margens cirúrgicas da mucosa, dos tecidos moles perivesicais e de uretra/ureter devem ser seguidas em cassetes separados.

V.5 Uretrectomia (incluindo cistectomia, cistoprostatectomia ou penectomia)

Após avaliação macroscópica do espécime, amostrar ao menos um cassete por centímetro do maior diâmetro do tumor, incluindo a porção macroscópica de maior infiltração na profundidade do espécime. Documentar a relação do tumor com estruturas adjacentes, como corpos esponjosos e cavernosos, músculo periuretral, próstata, bexiga, reto e vagina, para apropriado estadiamento patológico. As margens cirúrgicas uretrais proximal e distal devem ser amostradas tangencialmente. Se a lesão estiver muito próxima da margem, esta deve ser seccionada perpendicularmente, para melhor visualização da tinta nanquim. Quando a mucosa vesical estiver comprometida, amostrar as margens cirúrgicas ureterais bilateralmente. No envolvimento prostático pela lesão, amostrar as margens cirúrgicas prostáticas de lateralidade. Em quaisquer dos espécimes cirúrgicos, submeter para microscopia as margens radiais de tecidos moles devidamente marcadas por tinta nanquim.

Nota: Anatomia/histologia da uretra: a uretra masculina mede entre 15 e 20 cm de comprimento e compreende três segmento anatômicos: (a) uretra prostática (3 a 4 cm) se estendendo do orifício interno do colo vesical até o ápice prostático, em trajeto intraprostático e exibindo mucosa urotelial; (b) uretra membranosa (1 cm) se estendendo do ápice prostático ao bulbo do pênis, revestida por epitélio colunar pseudoestratificado; (c) uretra peniana (10 a 15 cm) se estendendo da superfície inferior do diafragma urogenital ao meato uretral na glande, recoberta por epitélio colunar pseudoestratificado, em sua maior parte, e por epitélio escamoso estratificado não queratinizado na fossa navicular e no orífico uretral externo. A uretra feminina tem cerca de 4 cm de comprimento e está revestida por urotélio no seu terço proximal e por epitélio escamoso pseudoestratificado não queratinizado nos dois terços distais.

-Manual de Laudos.indb 574 22/10/13 2:13 PM

VI. Exame microscópico

VI.1 Configuração microscópica

- ☐ Papilífero
- ☐ Não papilífero
- ☐ Plano
- ☐ Nodular
- ☐ Ulcerado
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinada

VI.2 Tipo histológico

- ☐ Papiloma urotelial
- ☐ Papiloma invertido
- ☐ Neoplasia urotelial papilífera de baixo potencial de malignidade
- ☐ Carcinoma *in situ*
- ☐ Carcinoma urotelial papilífero
  - ☐ Não invasivo
  - ☐ Invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial invasivo e variantes histológicas (especificar) _____
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação escamosa
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação glandular
- ☐ Carcinoma epidermoide
  - ☐ Típico
  - ☐ Variante histológica
    - ☐ Verrucoso
    - ☐ Basaloide
    - ☐ Sarcomatoide
    - ☐ Outras diferenciações (especificar) _____
- ☐ Adenocarcinoma
  - ☐ Típico
  - ☐ Variante anatômica
    - ☐ Mucosa vesical
    - ☐ Extrofia vesical
    - ☐ Uracal
    - ☐ Origem em endometriose
    - ☐ Outras diferenciações (especificar)_____
  - ☐ Variante histológica
    - ☐ Típico (tipo intestinal)
    - ☐ Hepatoide
    - ☐ Mucinoso
    - ☐ Sem outra especificação (SOE)
    - ☐ Células em anel de sinete
    - ☐ Células claras
    - ☐ Outras diferenciações (especificar)_____

-Manual de Laudos.indb 575 22/10/13 2:13 PM

- ☐ Carcinoma de pequenas células
- ☐ Carcinoma indiferenciado (especificar) _____
- ☐ Metástase
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinado

VI.3 Grau histológico (OMS/Sipu)

- ☐ Carcinoma urotelial
  - ☐ Alto grau
  - ☐ Baixo grau
- ☐ Carcinoma epidermoide/adenocarcinoma
  - ☐ Bem diferenciado
  - ☐ Moderadamente diferenciado
  - ☐ Pouco diferenciado
- ☐ Outro carcinoma (especificar) _____
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Alto grau
- ☐ Não aplicável
- ☐ Não pode ser determinado

VI.4 Extensão neoplásica microscópica

VI.4.1 Adequabilidade da amostra (biópsias e ressecções transuretrais vesicais)

- ☐ Ausência de representação histológica da camada muscular própria (músculo detrusor)
- ☐ Presença da camada muscular própria (músculo detrusor)
- ☐ Camada muscular própria indeterminada

VI.4.2 Carcinoma vesical

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Sem evidências de tumor primário
- ☐ Carcinoma papilífero não invasivo
- ☐ Carcinoma *in situ*
- ☐ Infiltração da lâmina própria*
- ☐ Infiltração da camada muscular própria
  - ☐ Muscular própria superficial (metade interna)
  - ☐ Muscular própria profunda (metade externa)
- ☐ Infiltração do tecido adiposo perivesical
  - ☐ Infiltração microscópica
  - ☐ Infiltração macroscópica (tumor extravesical)
- ☐ Infiltração de órgão/estrutura adjacente (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 576 22/10/13 2:13 PM

*** Nota:** Os carcinomas papilíferos invasivos podem sem microinvasivos (profundidade de invasão de 2 mm ou menos) ou francamente invasivos, à semelhança dos carcinomas uroteliais não papilíferos. Deve-se, se possível, tentar quantificar a extensão da invasão neoplásica na lâmina própria: focal *versus* extensa, profundidade em milímetros ou por nível de invasão (superficial ou profundamente à camada muscular da mucosa). Focos de tecido adiposo podem estar normalmente presentes no córion ou na camada muscular própria vesical, de modo que o achado de neoplasia infiltrando o tecido adiposo em amostras de biópsia ou ressecção transuretral não necessariamente indica extensão tumoral extravesical.

VI.4.3 Carcinoma uretral

VI.4.3.1 Carcinoma não urotelial primário (uretras masculina e feminina)

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Sem evidências de tumor primário
- ☐ Carcinoma papilífero, polipoide ou verrucoso não invasivo
- ☐ Carcinoma *in situ*
- ☐ Infiltração do tecido conectivo subepitelial
- ☐ Infiltração de estruturas adjacentes
  - ☐ Corpo esponjoso
  - ☐ Próstata
  - ☐ Músculo periuretral
  - ☐ Corpos cavernosos
  - ☐ Extensão extraprostática, incluindo colo vesical
  - ☐ Parede anterior da vagina
  - ☐ Colo vesical
  - ☐ Paredes vesicais
  - ☐ Reto
  - ☐ Outro (especificar) _____

VI.4.3.2 Carcinoma uretral (uretra prostática)

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Sem evidências de tumor primário
- ☐ Carcinoma *in situ* restrito à uretra prostática
- ☐ Carcinoma *in situ* envolvendo ductos prostáticos
- ☐ Infltração do tecido conectivo subepitelial uretral
- ☐ Infiltração de estruturas adjacentes
  - ☐ Estroma prostático
  - ☐ Corpo esponjoso
  - ☐ Músculo periuretral

-Manual de Laudos.indb 577 22/10/13 2:13 PM

☐ Corpos cavernosos
☐ Extensão extraprostática, incluindo colo vesical
☐ Paredes vesicais
☐ Reto
☐ Outra (especificar) _____

VII. Invasão neoplásica angiolinfática

☐ Presente
☐ Não detectada
☐ Não pode ser determinada

VIII. Margem(ns) cirúrgica(s)

☐ Não pode(m) ser determinada(s)
☐ Comprometida por carcinoma invasivo (especificar) _____
☐ Comprometida por carcinoma *in situ*/carcinoma urotelial de alto grau não invasivo (especificar) _____
☐ Livre de comprometimento por carcinoma invasivo/carcinoma *in situ*/carcinoma urotelial de alto grau não invasivo
☐ Distância da lesão para a margem mais próxima _____
☐ Outras lesões presentes nas margens cirúrgicas (especificar) _____

IX. Lesões epiteliais associadas

☐ Não detectadas
☐ Papiloma urotelial
☐ Papiloma urotelial do tipo invertido
☐ Neoplasia urotelial papilífera de baixo potencial de malignidade
☐ Displasia urotelial
☐ Condiloma
☐ Displasia escamosa
  ☐ Baixo grau ☐ Moderada ☐ Alto grau
☐ Não podem ser determinadas

X. Diagnóstico final (exemplo)

X.1 Produto de cistoprostatectomia radical

Carcinoma urotelial papilífero de alto grau da bexiga, multifocal (2 lesões). Tamanho: 4,2 cm (maior foco, em parede lateral direita). Presença de infiltração neoplási-

-Manual de Laudos.indb 578 22/10/13 2:13 PM

ca microscópica até o tecido adiposo perivesical. Invasão neoplásica angiolinfática: presente. Presença de focos de carcinoma *in situ* na mucosa adjacente. Parênquima prostático e uretra prostática livres de neoplasia. Margem cirúrgica de ureter direito comprometida por carcinoma *in situ*. Demais margens cirúrgicas (ureter esquerdo, uretra distal e da superfície vesical) livres de comprometimento neoplásico. Presença de metástase em 2 de 12 linfonodos examinados, sem extensão extracapsular, assim distribuídos: obturador direito (1/4), obturador esquerdo (1/5), ilíaca externa (0/3). Estadiamento patológico (pTNM): pT3a pN2 pMX.

Achados patológicos adicionais: presença de reação inflamatória gigantocelular do tipo corpo estranho compatível com granulomas pós-RTU e metaplasia escamosa queratinizante na mucosa vesical adjacente. Hiperplasia nodular e atrofia acinar prostática.

X.2 Produto de ressecção transuretral de lesão vesical

X.2.1 Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau

Ausência de infiltração neoplásica da lâmina própria. Ausência de representação histológica da camada muscular própria. Estadiamento patológico (pTNM): pTa.

X.2.2 Carcinoma urotelial papilífero com diferenciação escamosa de alto grau da bexiga

Presença de infiltração neoplásica difusa no tecido conectivo subepitelial (lâmina própria). Camada muscular própria (músculo detrusor) não representada na amostra. Invasão neoplásica angiolinfática: não detectada. Presença de displasia urotelial e cistite crônica inespecífica na mucosa adjacente. Estadiamento patológico (pTNM): pT1.

X.3 Produto de uretrectomia direita

Carcinoma epidermoide de alto grau da uretra. Tamanho: 1,5 cm. Presença de infiltração neoplásica do músculo periuretral. Ausência de infiltração neoplásica de demais estruturas adjacentes. Invasão neoplásica angiolinfática: não detectada. Margens cirúrgicas uretrais proximal e distal livres de comprometimento neoplásico. Mucosa uretral adjacente com condiloma. Estadiamento patológico (TNM): pT2 pNX pMX.

XI. Comentários

XI.1 Estadiamento patológico (TNM, 2009) dos tumores vesicais

-Manual de Laudos.indb 579 22/10/13 2:13 PM

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser determinado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTa – Carcinoma papilífero não invasivo
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ* (plano)
- ☐ pT1 – O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (lâmina própria)
- ☐ pT2 – O tumor infiltra a camada muscular própria (detrusor)
  - ☐ pT2a – Camada muscular própria superficial (metade interna)
  - ☐ pT2b – Camada muscular própria profunda (metade externa)
- ☐ pT3 – O tumor infiltra o tecido adiposo perivesical
  - ☐ Infiltração microscópica
  - ☐ Infiltração macroscópica (tumor extravesical)
- ☐ pT4 – Infiltração de órgão/estrutura adjacente
  - ☐ pT4a – Infiltração do estroma prostático, útero ou vagina
  - ☐ pT4b – Infiltração de paredes abdominal ou pélvica

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não podem ser determinados
- ☐ pN0 – Sem metástase linfonodal
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional único situado na pelve verdadeira (linfonodo hipogástrico, obturador, ilíaco externo ou pré-sacral)
- ☐ pN2 – Metástases em linfonodos regionais múltiplos situados na pelve verdadeira
- ☐ pN3 – Metástase em linfonodo ilíaco comum

pM – Metástases a distância

- ☐ Não se aplicam
- ☐ pM1 – Metástase presente

  Especificar topografia(s) _____

XI.2 Estadiamento patológico (TNM, 2009) dos tumores da uretra

pT – Tumor primário (uretras masculina e feminina)

- ☐ pTX – Não pode ser determinado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTa – Carcinoma papilífero, polipoide ou verrucoso não invasivo

-Manual de Laudos.indb 580 22/10/13 2:13 PM

☐ pTis – Carcinoma *in situ*
☐ pT1 – O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (lâmina própria)
☐ pT2 – O tumor infiltra quaisquer das estruturas: corpo esponjoso, próstata ou músculo periuretral
☐ pT3 – O tumor infiltra quaisquer das estruturas: corpos cavernosos, tecido extraprostático, parede anterior da vagina ou colo vesical
☐ pT4 – O tumor infiltra outros órgãos adjacentes

pT – Tumor primário (carcinoma urotelial da uretra prostática)

☐ pTX – Não pode ser determinado
☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
☐ pTa – Carcinoma papilífero, polipoide ou verrucoso não invasivo
☐ pTis pu – Carcinoma *in situ* com envolvimento da uretra prostática
☐ pTis pd – Carcinoma *in situ* com envolvimento de ductos prostáticos
☐ pT1 – O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (aplicado apenas aos tumores que infiltram a partir do lume uretral)*
☐ pT2 – O tumor infiltra quaisquer das estruturas: estroma prostático, corpo esponjoso ou músculo periuretral
☐ pT3 – O tumor infiltra quaisquer das estruturas: corpos cavernosos, tecido extraprostático ou colo vesical
☐ pT4 – O tumor infiltra outros órgãos adjacentes

*** Nota:** Tumores que invadem diretamente os ductos prostáticos colonizados por carcinoma *in situ* são designados no mínimo como pT2, independentemente da profundidade e da extensão da invasão.

pN – Linfonodos regionais

☐ pNX – Não podem ser determinados
☐ pN0 – Sem metástase linfonodal
☐ pN1 – Metástase em linfonodo único com 2 cm ou menos no maior diâmetro
☐ pN2 – Metástase em linfonodo único com mais de 2 cm no maior diâmetro, ou em múltiplos nódulos

pM – Metástases a distância

☐ Não se aplicam
☐ pM1 – Metástase presente
Especificar topografia(s) _____

-Manual de Laudos.indb 581 22/10/13 2:13 PM

XII. Considerações gerais

XII.1 Epidemiologia e tipos histológicos do carcinoma da bexiga e da uretra

O carcinoma de bexiga corresponde a 3 a 4% das neoplasias em todo o mundo. É mais frequente no sexo masculino, na proporção de 3,5:1 em relação ao feminino. Cerca de 90% dos tumores vesicais são classificados como carcinomas uroteliais, também denominados carcinomas de células transicionais. O carcinoma urotelial é um tumor heterogêneo com grande propensão a subtipos histológicos distintos e diferenciação divergente, com aspectos morfológicos característicos. Essas variantes têm diversos níveis de significado clínico em: (1) diagnóstico, na medida em que a identificação correta de determinada variante morfológica é essencial para evitar interpretações errôneas, principalmente com lesões benignas e tumores metastáticos; (2) prognóstico, para estratificação de risco do paciente; (3) terapêutica, como o diagnóstico de uma variante em particular pode estar associado com a introdução de uma terapia diferente da utilizada para os carcinomas uroteliais convencionais. Uma variedade de padrões arquiteturais não usuais, como os tipos em ninho, invertido e microcístico, pode ser confundida com processos reativos ou tumores benignos. Outros, como as variantes plasmocitoide, micropapilar e de células discoesas, podem simular tumores metastáticos. Duas regras gerais devem estar sempre presentes ao se avaliar uma variante histológica de carcinoma urotelial: primeiramente, deve-se deixar consignado ao laudo anatomopatológico esse achado, pois as metástases decorrentes podem exibir apenas esse fenótipo não usual, o que facilita a correlação com o tumor primário; segundo, quanto mais o tumor se afasta do aspecto urotelial usual, mais se aproxima de uma neoplasia metastática ou infiltrando secundariamente a bexiga. Em geral, os carcinomas uroteliais com aspectos morfológicos não usuais têm pior prognóstico do que os carcinomas uroteliais convencionais. A variante plasmocitoide tem, com frequência, expressão imuno-histoquímica positiva para CD138, o que dificulta ainda mais o diagnóstico diferencial com plasmocitoma.

XII.1.1 Variantes histológicas dos carcinomas uroteliais

- Padrão em ninhos (*nested type*).
- Padrão microcístico.
- Padrão de túbulos pequenos.
- Padrão invertido.
- Micropapilífero.
- Sarcomatoide.
- Células claras.
- Plasmocitoide.

-Manual de Laudos.indb 582 22/10/13 2:13 PM

- Rabdoide.
- Rico em lipídio.
- Com células do sinciciotrofoblasto.
- Com estroma pseudossarcomatoso.
- Com metaplasia estromal óssea/cartilaginosa.
- Com células gigantes do tipo osteoclasto.
- Com proeminente infiltrado linfoide.

XII.1.2 Variantes histológicas dos carcinomas epidermoides

- Verrucoso.
- Basaloide.
- Sarcomatoide.

XII.1.3 Variantes histológicas dos adenocarcinomas

- ☐ Tipo intestinal
- ☐ Mucinoso
- ☐ Células em anel de sinete
- ☐ Células claras
- ☐ Hepatoide
- ☐ Sem outra especificação (SOE) – mistura dos subtipos anteriores

XII.1.4 Subtipos de carcinomas indiferenciados

- Carcinoma de pequenas células.
- Carcinoma neuroendócrino de grandes células .
- Carcinoma linfoepitelioma-símile.
- Carcinoma rico em osteoclastos.
- Carcinoma de células gigantes.
- Não especificado.

Os tumores primários da uretra são extremamente raros, têm predileção pelo sexo feminino e ocorrem mais frequentemente na quinta e na sexta décadas de vida. O envolvimento secundário da uretra por um carcinoma vesical é muito mais frequente do que os tumores primários da uretra. Estima-se que o envolvimento uretral ocorra em cerca de 8 a 22% dos pacientes com carcinoma da bexiga. Geralmente, tumores originários na uretra proximal (prostática no homem e terço proximal da uretra feminina) são carcinomas uroteliais, e aqueles situados na porção distal (uretras bulbar, membranosa e peniana e dois terços distais da uretra feminina) são mais comumente carcinomas epidermoides. O adenocarcinoma de células claras compreende uma proporção significativa dos adenocarcinomas nas mulheres, mas é extremamente raro nos homens.

-Manual de Laudos.indb 583 22/10/13 2:13 PM

XII.2 Grau histológico das neoplasias uroteliais

Após anos de uso do sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1973 para as neoplasias de bexiga, que dividia os tumores em benignos (papiloma) e os malignos em três graus (G1, G2 e G3), um novo sistema, proposto pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP, 1998) foi adotado pela OMS, em 2004, na edição do *blue book*. A nova classificação organiza as lesões da bexiga em planas e papilíferas, sendo estas divididas em três grupos (benigno, baixo potencial de malignidade e malignos), com base em critérios morfológicos (considerando complexidade arquitetural e atipia citológica), em paralelo com o comportamento biológico das lesões, conforme demonstrado a seguir:

- Mucosa normal.
- Hiperplasia.
  - Plana.
  - Papilífera.
- Lesões planas com atipias.
  - Atipia reacional (inflamatória).
  - Atipia de significado indeterminado.
  - Displasia (neoplasia intraurotelial de baixo grau).
  - Carcinoma *in situ* (neoplasia intraurotelial de alto grau).
- Neoplasias papilíferas benignas.
  - Papiloma.
  - Papiloma invertido.
- Neoplasia urotelial papilífera de baixo potencial maligno.
- Neoplasias papilíferas malignas (pTa).
  - Carcinoma papilífero de baixo grau.
  - Carcinoma papilífero de alto grau.
- Neoplasias invasivas (pT1-pT4).
  - Carcinoma urotelial de baixo grau.
  - Carcinoma urotelial de alto grau.

XII.3 Estadiamento e prognóstico

Os fatores prognósticos mais importantes para o carcinoma da bexiga/uretra são o estadiamento, a localização e a profundidade de invasão neoplásica. Outros fatores incluem grau histológico, margens cirúrgicas, invasão angiolinfática, idade e tipo de tratamento, bem como a presença e a gravidade da neoplasia urotelial associada. É de fundamental importância o papel do patologista ao definir o correto estadiamento do câncer de bexiga, pois, além de selecionar pacientes para quimioterapia neoadjuvante em material de ressecção transuretral, ele determina o estádio, que é

-Manual de Laudos.indb 584 22/10/13 2:13 PM

considerado um dos principais fatores prognósticos, já que permite a estratificação de evolução câncer-específica após cistectomia radical. A sobrevida livre de doença e a sobrevida câncer-específica em 5 anos nos pacientes com pT0-pT1, pT2, pT3 e pT4 é referida como 80 a 90%, 50 a 80%, 30 a 50% e 20 a 40%, respectivamente.

Em casos de infiltração da lâmina própria, o diagnóstico incorreto de invasão linfovascular pode ser feito em razão dos artefatos de retração que ocorrem entre o tumor e o estroma. A expressão "carcinoma musculoinvasivo" é inadequada, devendo referir o tipo de invasão muscular, isto é, muscular da mucosa (pT1) *versus* muscular própria (pT2). Nos casos em que não é possível definir o tipo de músculo infiltrado pela neoplasia, um diagnóstico explicativo deve ser empregado (p. ex., carcinoma urotelial com infiltração de feixes musculares, indeterminado para o tipo de invasão muscular – não é possível determinar se o músculo infiltrado é a muscular da mucosa hipertrófica ou a camada muscular própria/detrusor). Na presença de efeitos de termocoagulação que limitam a avaliação histopatológica da neoplasia, estes devem ser consignados no laudo.

XII.4 Imuno-histoquímica e biologia molecular

A maioria dos carcinomas uroteliais usuais é positiva para CK7, e um percentual menor de casos para CK20. Tumores pouco diferenciados com positividade para ambos os marcadores são altamente sugestivos de carcinoma urotelial. Outros marcadores frequentemente positivos nos carcinomas uroteliais são p63, 34-beta-E12, trombomodulina e uroplaquina III. O Gata3 expressa-se de forma difusa e intensa na maioria dos carcinomas uroteliais, auxiliando no diagnóstico diferencial com os carcinomas epidermoides de colo uterino/canal anal, onde tem expressão rara e focal. As neoplasias uroteliais têm origem a partir de vias fenotípicas diferentes.

Uma mutação do gene do receptor 3 do fator de crescimento fibroblástico (*fibroblast growth factor receptor 3 gene* [FGFR3]) é frequentemente observada na doença papilífera/superficialmente invasiva (70% dos casos). Alterações do gene *TP53*, caracterizadas como alterações funcionais e estruturais nas vias reguladoras do ciclo celular, como p53 e pRB, estão associadas ao carcinoma urotelial invasivo de alto grau e carcinoma *in situ*. Além disso, alterações moleculares, como a deleção de ambos os braços do cromossomo 9 podem ser detectadas na maioria dos carcinomas uroteliais, sugerindo que este seja um evento precoce na carcinogênese dessas neoplasias.

A proteína p53 é um dos biomarcadores mais estudados no carcinoma urotelial. Embora controversos, muitos estudos indicam a p53 como um marcador prognóstico importante no câncer de bexiga, sendo sua expressão tumoral relacionada com estádio tumoral, grau histológico, invasão linfovascular, metástase linfonodal, recor-

-Manual de Laudos.indb 585 22/10/13 2:13 PM

rência da doença e mortalidade câncer-específica. Outros marcadores também associados à carcinogênese urotelial e candidatos a fatores prognósticos são ciclina E1, pRB, p2, p27, caspase-3, survivina, fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) e metaloproteinases da matriz (MMPs).

Bibliografia

Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. Modern Pathology 2009; 22:S96-S118.

Delahunt B, Amin MB, Hofstader F et al. Tumours of the renal pelvis and ureter. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds.). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC, 2004.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. J Clin Oncol 2005; 23:6533-9.

McKenney JK, Amin MB. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of urinary bladder neoplasms. Semin Diagn Pathol 2005; 22:69-87.

Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M et al. Behavior of urothelial carcinoma with respectto anatomical location. J Urol 2007; 177:1715-20.

Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Data MW, Amin MB. Furthercharacterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol 2007; 31:1420-9.

Rabbani F. Prognostic factors im male urethral cancer. Cancer 2011; 117:2426-34.

Reuter VE. Urinary bladder, ureter, and renal pelvis. In: Mills SE (ed.). Histology for pathologists. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

-Manual de Laudos.indb 586 22/10/13 2:13 PM

34

TUMORES RENAIS NA INFÂNCIA

Maria Cláudia Nogueira Zerbini
Maria Teresa de Seixas Alves
Flávio de Oliveira Lima

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

I. Identificação

II. Informes clínicos

- ☐ História familiar de tumores (renais) (especificar) _____
- ☐ Paciente portador de síndrome clínica – malformações/outras neoplasias (especificar) _____

Biópsia prévia a cirurgia

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar tipo) _____
- ☐ Desconhecido

Quimioterapia pré-operatória

- ☐ Sim (especificar) _____ (drogas) _____ (número de ciclos)
- ☐ Não
- ☐ Desconhecido

Metástases a distância

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar)_____
- ☐ Desconhecido

Procedimento

- ☐ Nefrectomia parcial
- ☐ Nefrectomia radical

-Manual de Laudos.indb 587 22/10/13 2:13 PM

☐ Nefrectomia parcial bilateral

☐ Outro (especificar) _____

Lateralidade

☐ Direito

☐ Esquerdo

☐ Não especificado

Outras informações relevantes (especificar) _____

_____

III. Exame macroscópico/representação histológica

Considerações iniciais importantes no manuseio do espécime de nefrectomia por tumor renal na infância:

1. O material da nefrectomia deve ser remetido intacto ao patologista pelo cirurgião; em hipótese nenhuma deve ser violado. O patologista deve se eximir de fornecer o estadiamento anatomopatológico caso isso ocorra, pois o planejamento terapêutico, no que se refere à radioterapia, baseia-se principalmente no estadiamento anatomopatológico local
2. O espécime deve ser pesado, medido e fotografado
3. Áreas suspeitas de ruptura ou invasão devem ser pintadas com nanquim
4. A cápsula do rim/tumor nunca deve ser retirada
5. Os linfonodos (LN) peri-hilares e perirrenais devem ser pesquisados e representados para exame microscópico de forma identificada
6. A superfície de todo o espécime deve ser pintada e seca antes de abrir a peça. Lembrar que o estadiamento local é crucial para a definição do prognóstico e decisão terapêutica e depende essencialmente desses cuidados iniciais
7. O espécime deve ser aberto por uma incisão longitudinal para revelar o tumor e sua relação com o rim, cápsula renal e seio renal
8. A superfície de corte deve ser fotografada, descrevendo-se o aspecto macroscópico
9. O tumor deve ser medido. Nos espécimes pós-quimioterapia, a extensão da necrose deve ser estimada
10. O espécime deve ser fixado em formol a 10% tamponado por no máximo 24 a 48 horas
11. A coleta do material para estudo genético deve ser feita pelo patologista, sem prejuízo ao estadiamento anatomopatológico

III.1 Dimensões do espécime (rim)

Diâmetros _____ × _____ × _____

Peso _____ g

-Manual de Laudos.indb 588 22/10/13 2:13 PM

III.2 Localização do tumor nos rins (selecionar todas as opções que se aplicam ao caso)

- ☐ Polo superior
- ☐ Localização mediana
- ☐ Polo inferior
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não especificada

III.3 Focalidade

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal
- ☐ Número de tumores no espécime _____
- ☐ Não avaliável

III.4 Dimensões do tumor

- ☐ Maior diâmetro _____ cm
- ☐ Dimensões adicionais _____ × _____ cm
- ☐ Não podem ser determinadas

Para espécimes com tumores múltiplos, especificar o maior diâmetro de cada tumor.
Exemplo:

Maior diâmetro do tumor 2 _____ cm
Maior diâmetro do tumor 3 _____ cm (e assim por diante)

III.5 Extensão macroscópica do tumor

Fáscia de Gerota

- ☐ Intacta
- ☐ Rota
- ☐ Indeterminada
- ☐ Não aferida

Seio renal (selecionar todas as opções que se aplicam ao caso)

- ☐ Não envolvido pelo tumor
- ☐ Tecidos moles minimamente envolvidos pelo tumor
- ☐ Tecidos moles do seio extensamente envolvido
- ☐ Envolvimento das estruturas vasculares do seio renal (vasos linfáticos e/ou sanguíneos)

Veia renal

- ☐ Invasão presente
- ☐ Invasão não identificada
- ☐ Indeterminada
- ☐ Não avaliável

Envolvimento de órgão adjacente

- ☐ Extensão do tumor a órgão adjacente presente (especificar o órgão)_____

-Manual de Laudos.indb 589 22/10/13 2:13 PM

☐ Extensão do tumor a órgão adjacente não identificada
☐ Indeterminada
☐ Não avaliável

III6 Representação histológica

1. Mapear a fatia mais representativa da neoplasia e suas relações com o parênquima renal, seio renal e cápsula – representar cortes designados de acordo com o desenho/identificação da foto: deve, se possível, integrar o laudo
2. A cápsula da nefrectomia nunca deve ser retirada, pois a invasão do tumor e a transposição capsular são critérios para o estadiamento; além disso, os restos nefrogênicos são frequentemente subcapsulares em localização
3. Representar designadamente de maneira exaustiva as áreas de possível extensão extrarrenal ou áreas suspeitas de margens comprometidas
4. Interface rim/tumor
5. Interface tumor/seio renal
6. Rim não neoplásico: pelo menos um fragmento ou qualquer área suspeita de resto nefrogênico
7. Margens: gordura hilar, artéria renal, veia renal, ureter
8. Glândula suprarrenal – se presente
9. Linfonodos – todos
10. Gordura – se for enviada separadamente incluir na totalidade
11. Outros (especificar) _____

IV. Exame microscópico

IV.1 Estratificação em grupos de risco com finalidade terapêutica

Atualmente, a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (Sobope), para tratamento de tumor de Wilms (TW), segue o protocolo Siop 2001/2005 (Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica), que preconiza o tratamento quimioterápico pré-operatório subclassificando os tumores em grupos de risco.

As bases para a estratificação terapêutica levam em consideração a idade do paciente, a classificação histológica e o estadiamento; nos nefroblastomas associam-se a esses parâmetros a presença de anaplasia, a proporção do componente blastematoso e de necrose/alterações regressivas (Quadro 1).

-Manual de Laudos.indb 590 22/10/13 2:13 PM

Quadro 1 Estratificação dos pacientes com tumores renais pediátricos (Siop, 2005).

A. Para casos previamente tratados com Qt
I. Baixo risco
Nefroma mesoblástico
Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado
Nefroblastoma completamente necrótico
II. Risco intermediário
Nefroblastoma predominantemente epitelial
Nefroblastoma predominantemente estromal
Nefroblastoma misto
Nefroblastoma tipo regressivo
Nefroblastoma com anaplasia focal
III. Alto risco
Nefroblastoma predominantemente blastematoso
Nefroblastoma com anaplasia difusa
Sarcoma de células claras
Tumor rabdoide renal
B. Para nefrectomias primárias (sem Qt prévia)
I. Baixo risco
Nefroma mesoblástico
Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado
II. Risco intermediário
Nefroblastoma não anaplásico e suas variantes
Nefroblastoma com anaplasia focal
III. Alto risco
Nefroblastoma com anaplasia difusa
Sarcoma de células claras
Tumor rabdoide renal

IV.2 Especificar outros tumores mais raros (ver a seguir)

IV.2.1 Restos nefrogênicos (RN) (selecionar todas as alternativas que se aplicam ao caso) (no caso de TW)

☐ RN não identificados

-Manual de Laudos.indb 591 22/10/13 2:13 PM

☐ RN presentes
- ☐ RN intralobares
- ☐ RN perilobares
- ☐ Difusos hiperplásicos
- ☐ Multifocais
- ☐ Focais
- ☐ RN inclassificáveis

☐ Não avaliáveis

IV.2.2 Margens

☐ Envolvimento não identificado das margens
- ☐ Menor distância entre o tumor e a margem _____ cm
- ☐ Especificar as margens _____

☐ Margem envolvida pelo tumor
- ☐ Fáscia de Gerota
- ☐ Margem medial do seio renal
- ☐ Veia renal*
- ☐ Artéria renal
- ☐ Veia cava inferior
- ☐ Ureter
- ☐ Outra (especificar) _____

* **Nota:** Cuidado deve ser tomado ao se avaliar a margem venosa quando existe trombo no interior do vaso, pois pode haver retração da veia após a exérese do tumor pelo cirurgião com protrusão do trombo, que pode ser erroneamente interpretado como margens da parede venosa que não contêm tumor.

IV.2.3 Linfonodos (LN)

☐ Metástases para linfonodos regionais não identificadas

☐ Metástases para linfonodos regionais presentes (especificar local)_____

☐ Linfonodos não enviados e não encontrados junto à peça

Número de linfonodos examinados (especificar) _____

Não podem ser determinados (explicar) _____

Número de linfonodos envolvidos (especificar) _____

☐ Metástases a distância
- ☐ Não aplicáveis
- ☐ Presentes (especificar)_____

V. Diagnóstico (tipo histológico)

Grupo de risco_____

Estádio anatomopatológico_____

Justificativa _____

Comentários_____

Foto (opcional): designação dos fragmentos representados para exame histológico

-Manual de Laudos.indb 592 22/10/13 2:13 PM

Patologista responsável _____

CRM _____

VI. Informações adicionais

Os tumores renais constituem 7% dos tumores malignos pediátricos, sendo diagnosticados nos Estados Unidos cerca de 500 novos casos ao ano. Entre eles, os nefroblastomas (tumor de Wilms) correspondem a 85% dos casos, sendo os demais tipos histológicos, como o nefroma mesoblástico (5%), sarcoma de células claras (4%) e o tumor rabdoide (2%), bem menos frequentes.

O nefroblastoma (tumor de Wilms) acomete preferencialmente indivíduos entre 1 e 5 anos de idade. O progresso da poliquimioterapia e a formação de grupos cooperativos nos últimos 40 anos, como o vinculado à Siop e o National Wilms Tumor Study Group (NWTS), mais recentemente continuado pelo Children's Oncology Group (COG) nos Estados Unidos, e o Grupo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GBTTW), colaboraram de forma importante para que esse tipo de neoplasia se tornasse um exemplo de sucesso terapêutico. Dessa forma, a sobrevida em 5 anos, que se restringia a 8% no início do século XX, atingiu os 50% em 1960 e 90% no início do século XXI.

A formação dos grupos cooperativos para o estudo dos tumores renais pediátricos visa basicamente a:

1. Centralizar casos de doenças raras contribuindo para um melhor entendimento dessas entidades.
2. Diagnosticar adequadamente e classificar os tumores.
3. Identificar aspectos que se relacionem ao comportamento biológico (marcadores de agressividade).
4. Avaliar as resposta à QT e as margens de ressecção cirúrgicas.
5. Estadiar a neoplasia da forma mais adequada à biologia da doença.
6. Identificar aspectos epidemiológicos dos tumores renais pediátricos.
7. Avaliar as complicações tardias do tratamento nas crianças sobreviventes ao tratamento para o tumor de Wilms.

VI.1 Nefroblastoma – conceitos importantes

VI.1.1 Anaplasia

No TW, a identificação de anaplasia, segundo os critérios citológicos propostos por Beckwith e Palmer, constitui fator prognóstico significativo, categorizando o tumor como de histologia desfavorável. O diagnóstico de anaplasia requer:

1. Hipercromasia nuclear.

-Manual de Laudos.indb 593 22/10/13 2:13 PM

2. Cariomegalia significativa, com núcleos pelo menos três vezes maiores que os das células tumorais adjacentes em pelo menos dois diâmetros.
3. Figuras de mitoses multipolares e inequívocas.

A anaplasia correlaciona-se à resposta à quimioterapia, devendo ser classificada como focal ou difusa, utilizando-se os critérios propostos por Faria et al. (1996).

VI.1.1.1 Anaplasia focal

1. Confinada a um ou mais focos dentro do tumor primário.
2. Ausente além da cápsula renal ou em sítios extrarrenais.
3. Se mais de um foco estiver presente no tumor primário e for rodeado por tumor não anaplásico, sem atipia de fundo.
4. Em pacientes previamente tratados, é confinada a um discreto foco rodeada por tumor necrótico.

VI.1.1.2 Anaplasia difusa

1. Não localizada e/ou além da cápsula renal.
2. Acentuada atipia em outras áreas do tumor.
3. Não demarcada do tumor não anaplásico.
4. Presente em sítios extrarrenais, êmbolos ou metástases.
5. Presente em uma biópsia randomizada.

VI.1.2 Restos nefrogênicos (RN)

Os restos nefrogênicos (RN) correspondem a áreas de tecido renal embrionário anormalmente persistentes. Eles podem apresentar diferentes evoluções: permanecer quiescentes, involuir, esclerosar, sofrer hiperplasia ou dar origem a neoplasias. Os RN estão presentes em cerca de 30% dos espécimes ressecados com TW. A presença de RN correlaciona-se com risco aumentado de tumor sincrônico ou metacrônico no rim contralateral.

Os RN podem ser classificados em:

- Perilobares – situados na periferia do lobo renal, apresentando margens bem definidas, compostos por blastema ou túbulos, com estroma escasso ou esclerótico, sendo geralmente múltiplos.
- Intralobares – situados ao acaso na cortical ou medular, com margens indistintas, dispersos entre os néfrons, compostos de blastema e túbulos, porém com mais estroma do que os perilobares, geralmente únicos e limitados à margem do tumor.
- Nefroblastematose – presença difusa ou multifocal de RN ou de seus derivados.
- A multicentricidade (tumores múltiplos) observada no espécime da nefrectomia deve ser analisada nesse contexto. Deve-se, portanto, amostrar o rim normal (não tumoral), visando a identificar RN.

-Manual de Laudos.indb 594 22/10/13 2:13 PM

A Tabela 1 resume as principais características dos restos nefrogênicos perilobares e intralobares.

Tabela 1 Características dos RN perilobares e intralobares.

Característica	RN perilobar	RN intralobar
Local no lobo renal	Periferia	Córtex, medula, seio renal
Margem	Bem demarcada	Pouco demarcada
Relação com néfrons	Néfrons ausentes nos RN	RN dispersos entre os néfrons
Composição	Blastema ou túbulos; estroma escasso ou esclerótico	Túbulos, blastema, cistos; predominância de estroma em geral
Número	Geralmente numerosos	Frequentemente único
Associações	Síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Perlman e hemo-hipertrofia	Síndrome de WAGR, síndrome de Denis-Drash

VI.1.3 Imuno-histoquímica

Lembrar que, no nefroblastoma, o diagnóstico se fundamenta essencialmente na morfologia à hematoxilina-eosina. Do ponto de vista imuno-histoquímico, podem ser citados:

- WT1:
  - Mais importante marcador, não está presente em todos os nefroblastomas.
  - Pode estar presente em outras neoplasias.
  - Positividade confinada ao núcleo: forte no blastema e epitélio imaturo, e fraca no estroma e epitélio maturo.
- Outros: vimentina, CD56, CK e desmina (presentes também na forma blastematosa difusa).

VI.1.4 Genética

- Deleção 11p13/inativação WT1 em 25% dos casos, particularmente associada a casos sindrômicos.
- Trissomia 12 em 40% dos casos.
- LOH 1p e 16q.

Segundo o protocolo do NWTS, a LOH para 1p ou 16q associada a estádio, idade do paciente e peso do tumor será importante para a definição de protocolo terapêutico.

-Manual de Laudos.indb 595 22/10/13 2:13 PM

VI.2 Outras neoplasias

VI.2.1 Nefroma mesoblástico

- 90% ocorrem antes de 1 ano de idade; muitos são congênitos; predomínio no sexo masculino.
- O tumor pode envolver os vasos do hilo renal.
- Importante a ressecção com margens livres.
- Forma clássica (24% dos casos) – corresponde à fibromatose infantil; média de idade de 3,2 meses.
- Forma celular (66% dos casos) – corresponde ao fibrossarcoma infantil e tem a t(12;15)(p13;q25) com fusão gênica ETV6/NTRK3 e cópias extras dos cromossomos 11, 8 e 17; média de idade de 4,9 meses.
- Forma mista (10% dos casos) – características de ambos os tipos histológicos.
- IIQ: vimentina+; desmina+/-, actina+/-; WT1, EMA, bcl-2, CK, laminina, negativos.

VI.2.2 Sarcoma de células claras

- Caracteristicamente, apresenta propensão para metástases ósseas.
- Pico de incidência aos 2 anos de idade.
- Não apresenta associações com malformações específicas, alterações genéticas ou quadros sindrômicos.
- Sempre unicêntricos.
- Espectro histológico amplo simulando outros tumores.
- Cromatina fina com aspecto de núcleo vazado e sequestro de néfrons na interface com o rim – característicos.
- IIQ: vimentina+; NGFR +; CK, EMA, desmina, S100, CD99 negativos.

VI.2.3 Tumor rabdoide

- 80% nos primeiros 2 anos de vida; média de idade de 1 ano; predomínio no sexo masculino.
- Pode ter associação com tumor na fossa posterior e tumores em tecidos moles.
- Pode ocorrer disseminação cutânea: *blueberry muffin rash* ou hemangiomatose-símile.
- Prognóstico desfavorável: 80% de óbito em 1 a 2 anos.
- Pode associar-se à síndrome de predisposição rabdoide familiar, associada à inativação de hSFN5/INI1.
- Tumor unicêntrico, unilateral, com bordos infiltrativos.
- Núcleo vesicular com nucléolo eosinofílico proeminente e inclusões eosinofílicas citoplasmáticas PAS-positivas.
- IIQ, polifenotípico: vimentina+, EMA+, INI1 negativo; CK/sinaptofisina/desmina/NF/S100, +/-.

-Manual de Laudos.indb 596 22/10/13 2:13 PM

- Inativação bialélica do gene supressor de tumor hSNF5/INI1 no cromossomo 22q 11-12, resultante de mutação, deleção, translocação ou perda de todo o cromossomo. Mutações germinativas são associadas à concomitância de tumores renais e do sistema nervoso central (SNC).
- Para ser considerado TR (NWTS-5), deve ter pelo menos dois dos seguintes critérios:
  - Histologia consistente com TR.
  - IIQ consistente com TR (CK, EMA, actina, NF/sinaptofisina, GFAP).
  - INI1 com perda de imunomarcação nuclear.

VI.2.4 Outros tumores

Outras neoplasias renais primárias malignas – como PNET, sarcoma sinovial, tumor desmoplásico de células pequenas e redondas e os tumores epiteliais (carcinoma de células renais papilífero, carcinoma medular renal, tumores renais com translocação Xp11.2, carcinoma de células renais associado ao neuroblastoma) – e benignas (neoplasias metanéfricas) podem ser infrequentes no rim na faixa etária pediátrica, sendo sugeridas algumas fontes bibliográficas a respeito dessas entidades.

VI.3 Estadiamento

No grupo pediátrico, o sistema de estadiamento TNM não se aplica, devendo-se utilizar o sistema de estadiamento proposto pelo NWTS/COG modificado (Siop, 2001). O sarcoma de células claras, o nefroma mesoblástico congênito e o tumor rabdoide, juntamente com o nefroblastoma e suas variantes, compreendem 95% de todos os tumores renais primários da infância. Essas neoplasias devem obedecer ao mesmo protocolo macroscópico e de estadiamento que o do TW (Quadro 2). Atualmente, apenas os carcinomas de células renais na infância são estadiados de acordo com o sistema TNM da mesma forma que os pacientes adultos.

Quadro 2 Estadiamento dos tumores renais na infância (exceto os carcinomas).

Estádio I*: tumor limitado ao rim e completamente ressecado (margens livres)
A. O tumor limitado ao rim ou rodeado por pseudocápsula fibrosa, se fora do contorno normal do rim; a cápsula renal ou pseudocápsula pode estar infiltrada pelo tumor, mas não está transposta; tumor completamente ressecado (margens de ressecção livres)
B. O tumor pode protruir para a pelve e para o ureter (mas não infiltra sua parede)
C. A veia renal e os vasos do seio renal não estão envolvidos

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 597 22/10/13 2:13 PM

Quadro 2 Estadiamento dos tumores renais na infância (exceto os carcinomas). (*continuação*)

D. O envolvimento de vasos intrarrenais pode estar presente
* Nota 1: Biópsia aspirativa por agulha fina ou percutânea (*tru-cut*) não altera o estadiamento do tumor, mas o diâmetro da agulha deve ser mencionado pelo patologista
* Nota 2: Obrigatória a representação de LN regionais (hilo renal, para-aórticos e inguinais), particularmente em duas situações: (1) TW, menos de 2 anos de idade, estádio I, tumor menor do que 550 g, histologia favorável – não recebe Qt adjuvante; (2) sarcoma de células claras, estádio I – não recebe radioterapia
Se não receber os LN, o patologista deve incluir todo o tecido adiposo do hilo na tentativa de encontrá-los
Estádio II: o tumor estende-se além do rim, mas completamente ressecado (margens livres)
A. O tumor estende-se além do rim ou penetra através da cápsula e/ou pseudocápsula para a gordura perirrenal, mas é completamente ressecado
B. O tumor infiltra extensamente os tecidos moles do seio renal
C. Tumor presente em vasos do seio renal ou outros fora do parênquima renal
D. O tumor infiltra os órgãos adjacentes ou a veia cava, mas é completamente ressecado. Se houver trombo em veia cava, não deve estar aderido
E. Biópsia pré-operatória ou intraoperatória, exceto PAAF
* Nota: A presença de tumor não viável no seio renal (tecidos moles e vasos) e tecido adiposo perirrenal não justificam passar do estádio I para II
Estádio III: tumor residual não hematogênico confinado ao abdome
A. Ressecção incompleta do tumor, que se estende além das margens de ressecção (restos macroscópicos e/ou microscópicos pós-operatórios)
B. Qualquer linfonodo abdominal ou pélvico envolvido
C. Ruptura pré-operatória ou intraoperatória (independentemente de outro critério para estadiamento)/tumor removido em mais de uma peça
D. O tumor penetra através da superfície peritoneal
E. Trombo tumoral presente na margem de ressecção da veia ou do ureter, seccionado ou retirado em pedaços pelo cirurgião
F. Tumor não ressecável em função de infiltração local de estruturas vitais
* Nota: Presença de tumor não viável ou alterações induzidas pela quimioterapia em linfonodos ou nas margens de ressecção indica tumor prévio com RM, que deve ser estadiado como III (pela possibilidade de haver tumor viável além do linfonodo ou das margens de ressecção)

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 598 22/10/13 2:13 PM

Quadro 2 Estadiamento dos tumores renais na infância (exceto os carcinomas). (*continuação*)

Estádio IV: metástases hematogênicas (pulmão, fígado, osso, SNC, etc.)
A. LN fora da região abdominopélvica
Estádio V: envolvimento renal bilateral ao diagnóstico
A. Cada lado deve ser estadiado separadamente segundo os critérios citados
* Nota: Seio renal: compartimento anatômico que contém a pelve, com tecido adiposo, vasos e nervos. O córtex renal no nível do seio renal é desprovido de cápsula. A presença de nervos é o melhor critério para a identificação do seio renal, pois nunca estão presentes dentro do tumor

PAAF: punção aspirativa por agulha fina.

Bibliografia

Ahmed HU, Arya M, Levitt G et al. Part I: Primary malignant non-Wilms'renal tumors in children. Lancet Oncol 2007; 8:730-7.

Ahmed HU, Arya M, Levitt G et al. Part II: Treatment of primary malignant non-Wilms´renal tumors in children. Lancet Oncol 2007; 8:842-8.

Antic TA et al. Evolving concepts of cystic renal lesions – the controversy over cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Pathol Case Reviews 2006; 11:173-7.

Argani P, Faria PA, Epstein JL et al. Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. Am J Surg Pathol 2000; 24:1087-96.

Argani P, Ladany M. Recent advances in pediatric renal neoplasia. Adv Anat Pathol 2003; 10:243-60.

Argani P, Perlman EJ, Breslow NE et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. Am J Surg Pathol 2000; 24:4-18.

Argani P. Metanephric neoplasms: The hyperdifferentiated, benign end of wilms tumor spectrum? Clin Lab Med 2005; 25:379-92.

Balarezo FS, Joshi VV. Clear cell sarcoma of the pediatric kidney: detailed description and analysis of variant histologic patterns of a tumor with many faces. Adv Anat Pathol 2001; 8:98-108.

Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblatematosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. Pediatr Pathol 1990; 10:1-36

Beckwith JB, Palmir NF. Histopathology and prognosis of Wilms' tumour: results of the National Wilms' Tumour Study Cancer 1978; 41:1937-48.

-Manual de Laudos.indb 599 22/10/13 2:13 PM

Bonsib SM, Pei Y. The non-neoplastic kidney in tumor nephrectomy specimens – what can it show and what is important? Adv Anat Pathol 2010; 17:235-50.
Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ et al. Age distribution, birth weight, nephrogenic rests and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms' tumor. Ped Blood Cancer 2006; 47:260-7.
D'Angio GJ. The National Wilms Tumor Study: a 40 years perspective. Lifetime Data Anal 2007; 13:463-70.
Eble JN et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC, 2004.
Faria P, Beckwith JB, Mishra K et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor – new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. Am J Surg Pathol 1996; 20:909-20.
Green DM. Controversies in the management of Wilms tumor: immediate nephrectomy or delayed nephrectomy? Eur J Cancer 2007; 43:2453-6.
Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E et al. Loss of heterozigozity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognnostic factor in favorable-histology Wilms Tumor: a report of the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol 2005; 29:7312-21.
Herrera GA et al. Renal epithelial tumors 2006. Ancillary diagnostic techniques play a fundamental role in the characterization of a subset of these tumors. Pathol Case Reviews 2006; 11:181-16
Hill A, Amin MB, Bowen J, Dome JS, Grundy PE, Qualman SJ et al.; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from pediatric patients with wilms tumors. CAP, 2012. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Wilms_12protocol.pdf; acessado em: 13 de fevereiro de 2013.
Hoot AC, Russo P, Judkins AR et al. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. Am J Surg Pathol 2004; 28:1485-91.
Medeiros LJ, Palmedo G, Krigman HR et al. Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity. Am J Surg Pathol 1999; 23:772-80.
Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Kidney tumors in children. In: Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ (eds.). Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. 4. Series, fascicle 1. AFIP atlas of tumor pathology, 2004.
Parham DM, Roloson GJ, Feely M et al. Primary malignant Neuroepithelial Tumors os the kidney: a clinicopathologic analysis of 146 adult and pediatric cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. Am J Surg Pathol 2001; 25:133-46.

-Manual de Laudos.indb 600 22/10/13 2:13 PM

Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. Ped Dev Pathol 2005; 8:320-38.
Qualman SJ, Bowen J, Amin MB, Srigley JR, Grundy PE, Perlman EJ; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination os specimens from patientes with Wilms Tumor (Nephroblastoma) or other renal tumors of chlidhood. Arch Pathol Lab Med 2003; 127:128-89.
Schuetz AN, Yin-Goen Q, Amin MB, Moreno CS, Cohen C, Hornsby CD et al. Molecular classification of renal tumors by gene expression profiling. J Mol Diagn. 2005;7:206-18.
Sebire NJ, Vujanic GM. Paediatric renal tumors: recent developments, new entities and pathological features. Histopathology 2009; 54:516-28.
Vujanic G, Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumor (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. J Clin Pathol 2010; 63:102-9.
Vujanic GM, Charles AK. Renal Tumors of childhood: un update. Pathology 2008; 40:217-27.
Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J; SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Pediatric Oncology (Siop) working classification of renal tumors of childhood. Med Pediatr Oncol 2002; 38:79-82.
Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW et al. Rhabdoid tumor of the kidney: a report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. Am J Surg Pathol 1989; 13:439-58.
Yan BC, Mackinnon AC, Al-Ahmadie HA et al. Recent developments in the pathology of renal tumors – morphology and molecular characteristics of selected entities. Arch Pathol Lab Med 2009; 133:1026-32.

-Manual de Laudos.indb 601 22/10/13 2:13 PM

35

CÂNCER DE ESÔFAGO

Cristovam Scapulatempo Neto
Henrique de Oliveira Costa

Este protocolo deve ser utilizado em todos os carcinomas do esôfago e naqueles carcinomas que transpõem a transição esofagogástrica, mas que predominantemente estão localizados no estômago proximal. Este *checklist* não se aplica aos casos de carcinoma neuroendócrino de baixo grau (grau I), linfomas e sarcomas.

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C15 Neoplasia maligna do esôfago
C15.0 Neoplasia maligna da porção cervical do esôfago (esôfago cervical)
C15.1 Neoplasia maligna da porção torácica do esôfago (esôfago torácico)
C15.2 Neoplasia maligna da porção abdominal do esôfago (esôfago abdominal)
C15.3 Neoplasia maligna do terço superior do esôfago
C15.4 Neoplasia maligna do terço médio do esôfago
C15.5 Neoplasia maligna do terço inferior do esôfago
C15.8 Neoplasia maligna do esôfago com lesão invasiva
C15.9 Neoplasia maligna do esôfago, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

No resumo clínico, é muito importante receber informações sobre fatores de risco, como: (1) tabagismo; (2) etilismo; (3) doença do refluxo gastroesofágico; (4) diagnóstico prévio de Barrett.

II. Amostra proveniente de

II.1 Biópsia incisional

☐ Mucosectomia ☐ Ressecção

-Manual de Laudos.indb 602 22/10/13 2:13 PM

II.2 Topografia

- ☐ Esôfago
- ☐ Junção gastroesofágica
- ☐ Estômago proximal
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

II.3 Procedimento

- ☐ Ressecção endoscópica
- ☐ Esofagectomia
- ☐ Esofagogastrectomia
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

III. Exame macroscópico

III.1 Tamanho do espécime _____ × _____ × _____ **cm**

III.2 Localização do tumor (ver Comentário VII.1)

- ☐ Esôfago cervical (proximal)
- ☐ Esôfago médio
  - ☐ Esôfago torácico superior
  - ☐ Esôfago médio torácico
- ☐ Esôfago distal (esôfago torácico inferior)
- ☐ Transição esofagogástrica (TEG)
- ☐ Estômago proximal e transição esofagogástrica
- ☐ Outra (especificar)
- ☐ Não especificado

III.3 Tamanho tumoral

- ☐ _____ × _____ × _____ cm
- ☐ Não é possível determinar (ver item "VII. Comentários")

III.4 Relação do tumor com a transição esofagogástrica (ver Comentário VII.1)

- ☐ Tumor inteiramente localizado no esôfago tubular e não envolve a transição esofagogástrica (TEG)
- ☐ O centro do tumor está no esôfago distal e o tumor envolve a TEG
- ☐ O centro do tumor é localizado na TEG

-Manual de Laudos.indb 603 22/10/13 2:13 PM

☐ O centro do tumor está no estômago proximal ou na cárdia e o tumor compromete a TEG
☐ Não especificado
☐ Não é possível determinar a relação do tumor com a TEG

III.5 Distância do centro tumoral até a transição esofagogástrica _____ cm

III.6 Distância do tumor até a margem proximal _____ cm

III.7 Distância do tumor até a margem distal _____ cm

III.8 Estruturas acometidas pelo tumor

☐ Mucosa
☐ Submucosa
☐ Muscular própria
☐ Adventícia
☐ Outras estruturas (especificar) _____

III.9 Outros achados

Descrever as características do tecido adjacente ao tumor, assim como outros achados macroscópicos significativos

IV. Exame microscópico

IV.1 Tipo histológico (ver Comentário VII.2)

☐ Carcinoma epidermoide
☐ Adenocarcinoma
☐ Carcinoma adenoescamoso
☐ Carcinoma neuroendócrino de alto grau e grandes células
☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
☐ Carcinoma indiferenciado
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não é possível classificar

IV.2 Grau histológico (ver Comentário VII.3)

☐ Não aplicável
☐ Não é possível graduar o carcinoma
  ☐ Bem diferenciado
  ☐ Moderadamente diferenciado
  ☐ Pouco diferenciado
  ☐ Indiferenciado

-Manual de Laudos.indb 604 22/10/13 2:13 PM

IV.3 Extensão tumoral microscópica (ver Comentário VII.4)

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Displasia de alto grau (carcinoma *in situ*)
- ☐ O tumor invade a lâmina própria
- ☐ O tumor invade a camada muscular da mucosa
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade além da camada muscular própria as partes moles periesofágicas (camada adventícia)
- ☐ O tumor invade estruturas adjacentes (especificar) _____

IV.4 Margens (ver Comentário VII.5)

IV.4.1 Se todas as margens estão livres de carcinoma invasivo

Distância do carcinoma invasivo até a margem cirúrgica mais próxima _____ cm

Especificar a margem _____

IV.4.2 Margem proximal

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo
- ☐ Livre de displasia
- ☐ Comprometida por displasia
  - ☐ Displasia escamosa de baixo grau
  - ☐ Displasia escamosa de alto grau
  - ☐ Metaplasia intestinal (esôfago de Barrett) com displasia de baixo grau
  - ☐ Metaplasia intestinal (esôfago de Barrett) com displasia de alto grau
- ☐ Comprometida por metaplasia intestinal (esôfago de Barrett) sem displasia

IV.4.3 Margem distal

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo
- ☐ Livre de displasia
- ☐ Comprometida por displasia
  - ☐ Displasia escamosa de baixo grau
  - ☐ Displasia escamosa de alto grau
  - ☐ Metaplasia intestinal (esôfago de Barrett) com displasia de baixo grau
  - ☐ Metaplasia intestinal (esôfago de Barrett) com displasia de alto grau
- ☐ Comprometida por metaplasia intestinal (esôfago de Barrett) sem displasia

-Manual de Laudos.indb 605 22/10/13 2:13 PM

IV.4.4 Margem circunferencial (adventícia) ou margem profunda

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo

IV.5 Efeitos do tratamento prévio (ver Comentário VII.6)

- ☐ Presente
  - ☐ Ausência de tumor residual (resposta tumoral completa, grau 0)
  - ☐ Resposta acentuada (grau 1, câncer residual mínimo)
  - ☐ Resposta moderada (grau 2)
  - ☐ Ausência de resposta identificada (grau 3, resposta pobre ou ausência de resposta)
- ☐ História de tratamento prévio não informada

IV.6 Invasão linfovascular

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Duvidosa

IV.7 Invasão perineural

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Duvidosa

IV.8 Linfonodos

Número de linfonodos examinados _____

O número não pode ser determinado (explicar) _____

Número de linfonodos envolvidos

Presença de transposição capsular tumoral

- ☐ Sim
- ☐ Não

O número não pode ser determinado (explicar) _____

IV.9 Achados patológicos adicionais (selecionar todos que se aplicam)

- ☐ Nenhum identificado
- ☐ Metaplasia intestinal (esôfago de Barrett)
- ☐ Displasia de baixo grau
- ☐ Displasia de alto grau
- ☐ Esofagite (especificar tipo) _____
- ☐ Gastrite (especificar tipo) _____
- ☐ Outro (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 606 22/10/13 2:13 PM

V. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de esofagogastrectomia parcial + linfadenectomia periesofágica: adenocarcinoma grau 2, medindo 3 × 2,5 cm nos maiores eixos, comprometendo o cárdia, a transição esofagogástrica e o esôfago distal. O centro do tumor está localizado na junção esofagogástrica. O tumor se estende até a camada adventícia. Presença de infiltração tumoral angiolinfática e perineural. Mucosa adjacente do esôfago distal exibindo metaplasia intestinal com displasia de alto grau associada (esôfago de Barrett com displasia de alto grau). Presença de metástase em 3 dos 10 linfonodos (3/10) periesofágicos examinados, com transposição capsular. Ausência de neoplasia nos 10 linfonodos dissecados junto à pequena curvatura gástrica (0/10). Margens cirúrgicas proximal e distal livres de neoplasia, distando a mais próxima 5 cm (margem proximal). Margem circunferencial (adventícia) comprometida pela neoplasia.

Outros achados: gastrite superficial moderada em discreta atividade, associada ao *H. pylori* (+/3+), com metaplasia intestinal focal e sem atrofia da mucosa gástrica.

Estadiamento patológico: pT3, pN2.

VI. Estadiamento

VI.1 Estadiamento patológico (pTNM) (ver Comentário VII.7)

Descritores TNM

- ☐ m (tumores primários múltiplos)
- ☐ r (recidiva)
- ☐ y (pós-tratamento neoadjuvante)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Ausência de evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Displasia de alto grau
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria, camada muscular da mucosa ou submucosa
  - ☐ pT1a – O tumor invade a lâmina própria ou a camada muscular da mucosa
  - ☐ pT1b – O tumor invade a submucosa
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ pT3 – O tumor invade a camada adventícia
- ☐ pT4 – O tumor invade estruturas adjacentes (especificar) _____
  - ☐ pT4a – Tumor ressecável invadindo a pleura, pericárdio ou diafragma

-Manual de Laudos.indb 607 22/10/13 2:13 PM

☐ pT4b – Tumor irressecável invadindo outras estruturas adjacentes, como aorta, corpo vertebral, traqueia e outros

pN – Linfonodos regionais (ver Comentário VII.8)

☐ pNX – Não pode ser avaliado
☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
☐ pN1 – Metástase em 1 a 2 linfonodos regionais
☐ pN2 – 3 a 6 linfonodos envolvidos
☐ pN3 – 7 ou mais linfonodos envolvidos
☐ Não foram enviados ou dissecados linfonodos

pM – Metástase a distância

☐ Não aplicável
☐ pM1 – Presença de metástase a distância
☐ Especificar o(s) local(is), se conhecido(s) _____

VII. Comentários

VII.1 Localização

A TEG macroscópica muitas vezes não corresponde à junção da mucosa escamosa do esôfago com a mucosa colunar, por causa da frequente presença de epitélio glandular no esôfago distal. Como as divisões anatômicas do esôfago são definidas por limites anatômicos e relações com outras estruturas, pode não ser possível para o patologista determinar a localização exata do tumor a partir da amostra de ressecção.

Para tumores que envolvem a TEG, observações específicas devem ser anotadas a fim de tentar estabelecer o sítio exato de origem do tumor. A TEG é definida como a junção do esôfago tubular com o estômago, independentemente do tipo de epitélio presente no esôfago. O patologista deve tomar nota da máxima dimensão longitudinal da massa tumoral, da distância do centro do tumor à TEG e das proporções relativas da massa tumoral localizada no estômago e no esôfago.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define que tumores esofágicos são aqueles totalmente localizados acima da TEG e que tumores gástricos proximais são aqueles localizados totalmente abaixo da TEG (Hamilton e Aaltonen, 2000). Tumores que cruzam a TEG são classificados como tumores da TEG. Um sistema alternativo proposto por Siewert et al. (2000) divide os adenocarcinomas envolvendo a TEG em três categorias, baseadas no centro do tumor:

-Manual de Laudos.indb 608 22/10/13 2:13 PM

- Tipo I: adenocarcinoma do esôfago distal, com ou sem infiltração da TEG abaixo.
- Tipo II: verdadeiro adenocarcinoma do cárdia, surgindo um epitélio cárdico ou segmento curto de epitélio com metaplasia intestinal na TEG.
- Tipo III: carcinoma gástrico subcárdico que infiltra a TEG e o esôfago distal.

A aplicação do sistema de Siewart é complicada pela ausência de consenso na definição e na natureza da região cárdica, com alguns investigadores considerando a cárdia como um achado anatômico normal (Glickman et al., 2002) e outros como uma resposta metaplásica à lesão causada pelo refluxo gastroesofágico (Chandrasoma et al., 2007).

VII.2 Tipo histológico

Para consistência dos laudos, é recomendada a classificação da OMS.

O sistema de estádio TNM revisado para carcinoma do esôfago incorpora o grau e o tipo histológico nos grupos de estádio (ver Comentários VII.7). Tipos histológicos mistos, como carcinomas adenoescamosos, são estadiados usando o grupo de estadiamento para carcinomas epidermoides.

VII.2.1 Classificação da OMS para carcinomas do esôfago

- Carcinoma epidermoide.
- Carcinoma verrucoso (epidermoide).
- Carcinoma de células fusiformes (epidermoide).
- Adenocarcinoma.
- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma mucoepidermoide*.
- Carcinoma adenoide cístico*.
- Carcinoma neuroendócrino de alto grau.
- Carcinoma neuroendócrino de grandes células.
- Carcinoma neuroendócrino de pequenas células*.
- Carcinoma indiferenciado*.
- Outros.

* **Nota:** Estes tipos não são graduados. O termo carcinoma SOE (sem outra especificação) não faz parte da classificação da OMS.

VII.3 Grau histológico

Os graus para o carcinoma epidermoide são:

- Grau X – Grau não pode ser avaliado.
- Grau 1 – Bem diferenciado.
- Grau 2 – Moderadamente diferenciado.
- Grau 3 – Pouco diferenciado.

-Manual de Laudos.indb 609 22/10/13 2:13 PM

Se houver variações de diferenciação no tumor, o grau mais alto (menos favorável) deve ser atribuído. Em geral, os carcinomas mucoepidermoides e adenoides císticos do esôfago não são graduados.

Para os adenocarcinomas, é sugerido o seguinte sistema de graduação, baseado na proporção de glândulas no tumor:

- Grau X – O grau não pode ser avaliado.
- Grau 1 – Bem diferenciado (mais de 95% do tumor é composto por glândulas).
- Grau 2 – Moderadamente diferenciado (50 a 95% do tumor é composto por glândulas).
- Grau 3 – Pouco diferenciado (49% ou menos do tumor é composto por glândulas).

Tumores indiferenciados não podem ser categorizados como carcinomas epidermoides ou adenocarcinomas ou outros tipos; são classificados como carcinomas indiferenciados na classificação da OMS e podem ser designados como grau 4. Carcinomas de pequenas células não são tipicamente graduados, mas são tumores de alto grau e devem corresponder a grau 4.

O sistema de estadiamento TNM revisado para carcinomas do esôfago incorpora o tipo histológico e o grau tumoral nos grupos de estadiamento (ver VII.7). Para propósitos de estadiamento, carcinomas grau 4 (carcinomas indiferenciados) são estadiados como carcinomas epidermoides grau 3. Tumores grau X são agrupados como carcinomas grau 1.

VII.4 Extensão tumoral

Para propósito de dados nos laudos, o esôfago de Barrett com displasia de alto grau, em uma ressecção de esôfago, deve ser laudado como carcinoma *in situ*. A expressão "carcinoma *in situ*" não é amplamente utilizada em lesões neoplásicas glandulares do trato gastrointestinal, mas é mantida para propósito de bancos de dados de registro tumoral, como especificado pela lei em muitos estados norte-americanos. A presença de invasão da lâmina própria pode ser muito difícil de ser avaliada em neoplasias glandulares no esôfago. A camada muscular da mucosa é comumente duplicada e espessada no esôfago de Barrett; a invasão dessa camada não pode ser erroneamente interpretada como invasão da camada muscular própria. Deve-se observar que a camada muscular da mucosa varia em organização de feixes relativamente esparsos de músculo liso no esôfago cervical a uma rede reticulada espessa no esôfago distal.

-Manual de Laudos.indb 610 22/10/13 2:13 PM

VII.5 Margens

Margens incluem a radial, a proximal e a distal. A margem radial representa a margem de partes moles da camada adventícia mais próxima ao local de maior profundidade de invasão tumoral. As secções para avaliar as margens proximal e distal podem ser realizadas em duas orientações: (1) secção paralela à margem; ou (2) secção longitudinal, perpendicular à margem. Dependendo da proximidade do tumor à margem cirúrgica, selecionar a orientação que demonstrará de forma mais clara o *status* da margem. A distância do limite do tumor à(s) margem(ns) mais próxima(s) deve ser medida. As margens proximal e distal devem ser avaliadas nos casos de esôfago de Barrett e nos casos de displasia escamosa ou glandular. Para ajudar a avaliação, as margens devem ser marcadas com tinta e isso deve estar descrito na descrição macroscópica.

VII.6 Alterações decorrentes do tratamento

A resposta tumoral à prévia quimioterapia ou radioterapia deve ser reportada. No entanto, o sistema de graduação de resposta tumoral ainda não foi estabelecido e, em geral, um sistema de três categorias provê boa reprodutibilidade interobservador (Ryan et al., 2005). É sugerido o sistema apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 Sistema de graduação de resposta tumoral.

Descrição	Grau de regressão tumoral
Ausência de células tumorais viáveis	0 (resposta completa)
Células isoladas ou pequenos grupamentos	1 (resposta moderada) de células tumorais viáveis
Fibrose substituindo parte do tumor	2 (resposta mínima)
Ausência ou mínima quantidade de células	3 (resposta pobre) de células tumorais não viáveis. Câncer residual extenso

Lagos de mucina acelular podem estar presentes após a quimiorradioterapia, mas não devem ser interpretados como tumor residual.

Esse protocolo não impede a utilização de outros sistemas de avaliação da resposta tumoral (Brücher et al., 2006; Hermann et al., 2006; Wu et al., 2007).

VII.7 TNM e grupamentos de estádio/prognóstico anatômicos

O sistema de estadiamento TNM para carcinoma esofágico da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da International Union Against Cancer (UICC) é recomendado (Edge et al., 2009).

-Manual de Laudos.indb 611 22/10/13 2:13 PM

O estadiamento patológico é geralmente realizado após a ressecção cirúrgica do tumor primário, depende da documentação patológica da extensão anatômica da doença e se o tumor foi completamente ressecado ou não. Se um tumor biopsiado é irressecável por qualquer razão e se o maior T e N ou se a categoria M1 do tumor puder ser confirmado microscopicamente, os critérios para a classificação patológica e o estadiamento podem ser aplicados sem a total remoção do tumor primário.

VII.7.1 Descritores TNM

Para a identificação de casos especiais de classificações TNM ou pTNM, o sufixo *m* e os prefixos *y*, *r* e *a* são usados. Entretanto, eles não afetam o agrupamento de estádio, somente indicam casos que necessitam de uma avaliação à parte.

O sufixo *m* indica a presença de múltiplos tumores primários em um único sítio e é referido entre parênteses: pT(m)NM.

O prefixo *y* indica os casos nos quais a classificação é realizada durante ou após a terapia de multimodalidade (p. ex., quimioterapia neoadjuvante, radioterapia ou ambas). As categorias cTNM ou pTNM são identificadas pelo prefixo *y*. Os estadiamentos ycTNM ou ypTNM categorizam a extensão do tumor atualmente presente no momento do exame. A categorização *y* não é uma estimativa do tumor antes da terapia de multimodalidade.

O prefixo *r* indica que o tumor é recidivado quando estadiado após a documentação de um intervalo livre de doença: rTNM.

O prefixo *a* designa o estádio determinado na autópsia: aTNM.

VII.7.2 Consideração da categoria N

O espécime proveniente de uma linfadenectomia mediastinal vai normalmente conter 7 ou mais linfonodos regionais.

VII.7.3 Estadiamento do carcinoma epidermoide

Tabela 2 Estadiamento do carcinoma epidermoide.

Estádio	T	N	M	G	Localização
0	Tis	N0	M0	1	Qualquer
IA	T1	N0	M0	1	Qualquer
IB	T1	N0	M0	2 ou 3	Qualquer
	T2 ou T3	N0	M0	1	Inferior
IIA	T2 ou T3	N0	M0	1	Superior, médio
	T2 ou T3	N0	M0	2 ou 3	Inferior
IIB	T2 ou T3	N0	M0	2 ou 3	Superior, médio
	T1 ou T2	N1	M0	Qualquer G	Qualquer

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 612 22/10/13 2:13 PM

Tabela 2 Estadiamento do carcinoma epidermoide. (*continuação*)

Estádio	T	N	M	G	Localização
IIIA	T1 ou T2	N2	M0	Qualquer G	Qualquer
	T3	N1	M0	Qualquer G	Qualquer
	T4a	N0	M0	Qualquer G	Qualquer
IIIB	T3	N2	M0	Qualquer G	Qualquer
IIIC	T4a	N1 ou N2	M0	Qualquer G	Qualquer
	T4b	Qualquer N	M0	Qualquer G	Qualquer
	Qualquer y	N3	M0	Qualquer G	Qualquer
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G	Qualquer

M0: ausência de metástase a distância.

VII.7.4 Estadiamento do adenocarcinoma

Tabela 3 Estadiamento do adenocarcinoma.

Estádio	T	N	M	G
0	Tis (DAG)	N0	M0	1
IA	T1	N0	M0	1 ou 2
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1 ou 2
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Qualquer G
	T1 ou T2	N1	M0	Qualquer G
IIIA	T1 ou T2	N2	M0	Qualquer G
	T3	N1	M0	Qualquer G
	T4a	N0	M0	Qualquer G
IIIB	T3	N2	M0	Qualquer G
IIIC	T4a	N1 ou N2	M0	Qualquer G
	T4b	Qualquer	M0	Qualquer G
	Qualquer	N3	M0	Qualquer G
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

DAG: displasia de alto grau.

-Manual de Laudos.indb 613 22/10/13 2:13 PM

VII.8 Linfonodos regionais

Os linfonodos regionais se estendem dos linfonodos cervicais periesofágicos para o esôfago cervical, dos linfonodos celíacos para o esôfago distal. O número de linfonodos envolvidos é um indicador de pior prognóstico em análise multivariada. A presença de extensão extranodal pode identificar um subgrupo de pacientes com linfonodos positivos com prognóstico ainda pior.

Bibliografia

Abraham SC, Krasinskas AM, Correa AM, Hofstetter WL, Ajani JA, Swisher SG et al. Duplication of the muscularis mucosae in Barrett esophagus: an underrecognized feature and its implication for staging of adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2007; 31(11):1719-25.

Brücher BLDM, Becker K, Lordick F, Fink U, Sarbia M, Stein H et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. Cancer 2006; 106(10):2119-27.

Carneiro F, Chaves P. Pathologic risk factors of adenocarcinoma of the gastric cardia and gastroesophageal junction. Surg Oncol Clin N Am 2006; 15(4): 697-714.

Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Adenocarcinomas of the distal esophagus and gastric cardia are predominantly esophageal carcinomas. Am J Surg Pathol 2007; 31(4):569-75.

Christein JD, Hollinger EF, Millikan KW. Prognostic factors associated with resectable carcinoma of the esophagus. Am Surg 2002; 68(3):258-62.

Edge SE, Byrd DR et al. (eds.). AJCC TNM staging manual. New York: Springer, 2010.

Glickman JN, Fox V, Antonioli DA, Wang HH, Odze RD. Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients. Am J Surg Pathol 2002; 26(8):1032-9.

Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, Liao Z et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. Cancer 2006; 106(5):1017-25.

Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC, 2000.

Hermann RM, Horstmann O, Haller F, Perske C, Christiansen H, Hille A et al. Histomorphological tumor regression grading of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use? Dis Esophagus 2006; 19(5):329-34.

Keeney S, Bauer TL. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Surg Oncol Clin N Am 2006; 15(4):687-96.

Mattioli S, Ruffato A, Di Simone MP, Corti B, D'Errico A, Lugaresi ML et al. Immunopathological patterns of the stomach in adenocarcinoma of the esophagus, cardia, and

-Manual de Laudos.indb 614 22/10/13 2:13 PM

gastric antrum: gastric profiles in Siewert type I and II tumors. Ann Thorac Surg 2007; 83(5):1814-9.

Nagai K, Noguchi T, Hashimoto T, Uchida Y, Shimada T. The organization of the lamina muscularis mucosae in the human esophagus. Arch Histol Cytol 2003; 66(3):281-8.

Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology 2005; 47:141-6.

Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Ann Surg 2000; 232(3):353-61.

Wu T-T, Chirieac LR, Abraham SC, Krasinskas AM, Wang H, Rashid A et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. Am J Surg Pathol 2007; 31(1):58-64.

-Manual de Laudos.indb 615 22/10/13 2:13 PM

36

CÂNCER DE ESTÔMAGO

Maria Dirlei F. S. Begnami
Kiyoshi Iriya
José Carlos Corrêa
Evandro Sobroza de Mello

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C16 Estômago
C16.1 Fundo do estômago
C16.2 Corpo do estômago
C16.3 Antro
C16.4 Piloro
C16.5 Pequena curvatura, SOE
C16.6 Grande curvatura, SOE
C16.8 Estômago com lesão invasiva
C16.9 Estômago, SOE

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 História familiar de câncer gástrico

☐ Ausente
☐ Presente
Parentesco_____
Idade ao diagnóstico_____
☐ Ignorado

II.2 Cirurgia gástrica prévia

☐ Não realizada

-Manual de Laudos.indb 616 22/10/13 2:13 PM

☐ Realizada. Diagnóstico _____
Data _____/_____/_____

II.3 Biópsia endoscópica prévia

☐ Não realizada
☐ Realizada. Diagnóstico _____
Data _____/_____/_____

II.4 História de doença gástrica prévia

☐ Ausente
☐ Presente
- ☐ Gastrite atrófica
  - ☐ Tipo autoimune
  - ☐ Tipo ambiental
  - ☐ Tipo não definido
- ☐ Metaplasia intestinal
- ☐ Úlcera gástrica
- ☐ Anastomose (especificar) _____
- ☐ Outra (especificar) _____

II.5 Pesquisa de *Helicobacter pylori*

☐ Não realizada
☐ Resultado _____
Metodologia aplicada (especificar) _____

II.6 Tratamento prévio

☐ Não
☐ Sim (especificar) _____

II.7 Estudo biomolecular (pesquisa de HER2)

☐ Realizado ☐ Não realizado

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia endoscópica ou a céu aberto
☐ Mucosectomia
☐ Gastrectomia parcial proximal
☐ Gastrectomia parcial distal
☐ Gastrectomia total
☐ Outro (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 617 22/10/13 2:13 PM

IV. Exame macroscópico

IV.1 Tamanho do espécime _____ × _____ × _____ **cm**

- ☐ Grande curvatura _____ cm
- ☐ Pequena curvatura _____ cm
- ☐ Outros segmentos (especificar) _____

IV.2 Lesão

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Única
- ☐ Múltipla

Medidas _____ × _____ × _____ cm

Distância da margem de ressecção mais próxima _____

Localização

- ☐ Fundo
  - ☐ Parede anterior
  - ☐ Parede posterior
- ☐ Corpo
  - ☐ Parede anterior
  - ☐ Parede posterior
  - ☐ Pequena curvatura
  - ☐ Grande curvatura
- ☐ Antro
  - ☐ Parede anterior
  - ☐ Parede posterior
  - ☐ Pequena curvatura
  - ☐ Grande curvatura
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não especificada

IV.3 Tipo macroscópico

IV.3.1 Precoce

- ☐ Tipo I (protuso)
- ☐ Tipo II (superficial)
  - ☐ IIa – Elevado
  - ☐ IIb – Plano
  - ☐ IIc – Deprimido
- ☐ Tipo III (ulcerado)
- ☐ Tipos mistos ou combinados

IV.3.2 Avançado (Figura 1 e Tabela 1)

- ☐ I – Vegetante/polipoide
- ☐ II – Ulcerado
- ☐ III – Ulceroinfiltrativo
- ☐ IV – Infiltrativo tipo linite plástica

-Manual de Laudos.indb 618 22/10/13 2:13 PM

Figura 1 Tipos macroscópicos da neoplasia avançada.

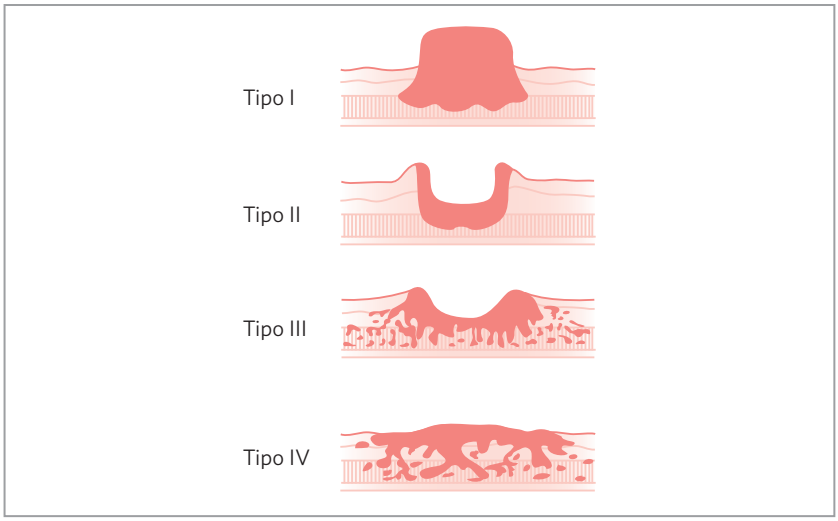


Tabela 1 Descrição dos tipos macroscópicos do carcinoma gástrico precoce.

Tipos	Desenho esquemático	Descrição
I		Protuso
IIa		Superficialmente elevado
IIb		Superficialmente plano
IIc		Superficialmente deprimido
III		Ulcerado
Mistos	(IIc + III, III + IIc, etc.)	

IV.4 Mucosa não neoplásica

☐ Preservada

☐ Alterada (especificar) _____

IV.5 Linfonodos

☐ Não identificados

☐ Presentes

☐ Grande curvatura (grande curvatura, grande omento, gastroduodenal, gastroepiploicos, pilóricos e duodenopancreáticos)

-Manual de Laudos.indb 619 22/10/13 2:13 PM

- ☐ Pancreáticos e esplênicos (pancreatocolienal, peripancreáticos e esplênicos)
- ☐ Pequena curvatura (pequena curvatura, pequeno omento, gástrica esquerda, cardioesofágicos, hepáticos, celíacos e hepatoduodenais)
- ☐ Outros (retropancreáticos, mesentéricos, para-aórticos)_____

IV.6 Processamento macroscópico

Além dos procedimentos de rotina, recomenda-se:

- Localizar a lesão ao exame macroscópico e abrir longitudinalmente pela grande curvatura sem transfixar a lesão; pintar com corante as margens distal e proximal.
- Fazer cortes que incluam o tumor em toda a sua profundidade; incluir fragmentos representativos das margens radial, proximal e distal.
- Assegurar-se de incluir fragmentos da transição entre a lesão e a mucosa não neoplásica.
- Representar fragmentos da mucosa não neoplásica. Se possível, representar corpo e antro, incluindo pequena e grande curvatura.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

Classificação de Laurén

- ☐ Adenocarcinoma
  - ☐ Tipo intestinal
  - ☐ Tipo difuso
  - ☐ Tipo misto ou inclassificável

Classificação da OMS

- ☐ Adenocarcinoma
  - ☐ Papilar
  - ☐ Tubular
  - ☐ Mucinoso
  - ☐ Carcinoma pouco coeso (incluindo carcinomas difusos, de células em anel de sinete e outras variantes)
- ☐ Carcinomas mistos
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma com estroma linfoide (carcinomas medulares)
- ☐ Adenocarcinoma hepatoide
- ☐ Carcinoma de células escamosas
- ☐ Carcinomas indiferenciados

-Manual de Laudos.indb 620 22/10/13 2:13 PM

V.2 Grau histológico (para carcinomas tubular e papilar)

- ☐ Não determinado
- ☐ Grau 1 – bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – pouco diferenciado

Ou

- ☐ Baixo grau histológico
- ☐ Alto grau histológico

V.3 Profundidade de invasão

- ☐ Ausência de tumor primário residual
- ☐ Displasia de alto grau/carcinoma *in situ*
- ☐ O tumor invade a lâmina própria
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade o tecido conectivo subseroso sem envolvimento do peritônio visceral
- ☐ O tumor penetra a serosa (peritônio visceral)
- ☐ O tumor invade diretamente estruturas adjacentes (especificar) _____

V.4 Invasão vascular

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada
  - ☐ Sanguínea
  - ☐ Linfática

V.5 Invasão perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada

V.6 Margens cirúrgicas (proximal e distal)

- ☐ Comprometida(s)
  - ☐ Carcinoma invasivo
  - ☐ Carcinoma *in situ*
  - ☐ Displasia de baixo grau; especificar a margem
- ☐ Livres de carcinoma invasivo, carcinoma *in situ* ou displasia de baixo grau, distando a mais próxima _____ cm do carcinoma invasivo

V.7 Margem cirúrgica radial (omento)

- ☐ Livre de carcinoma invasivo

-Manual de Laudos.indb 621 22/10/13 2:13 PM

☐ Comprometida pelo carcinoma invasivo
  ☐ Grande omento ☐ Pequeno omento

V.8 Margem profunda (ressecções endoscópicas/mucossectomias)
☐ Livres de carcinoma invasivo
☐ Comprometidas por carcinoma invasivo

V.9 Margens de mucosa (ressecções endoscópicas/mucossectomias)
☐ Comprometida(s)
  ☐ Carcinoma invasivo
  ☐ Carcinoma *in situ*
  ☐ Displasia de baixo grau
☐ Livres de carcinoma invasivo, carcinoma *in situ* ou displasia de baixo grau, distando a mais próxima _____ cm do carcinoma invasivo

V.10 Efeitos de tratamento (carcinomas tratados com terapia neoadjuvante)
☐ Sem tratamento prévio
☐ Presentes
  ☐ Ausência de tumor residual (resposta completa)
  ☐ Resposta exuberante (mínimo tumor residual)
  ☐ Resposta moderada
  ☐ Resposta pobre (grande quantidade de tumor residual)
☐ Não avaliáveis

V.11 Linfonodos
☐ Livres de comprometimento neoplásico (especificar o número de linfonodos examinado) _____
☐ Comprometidos pela neoplasia
  ☐ Número de linfonodos comprometidos _____
  ☐ Localização dos linfonodos comprometidos _____

V.12 Mucosa adjacente
☐ Metaplasia intestinal
☐ Displasia
  ☐ Displasia glandular de baixo grau
  ☐ Displasia glandular de alto grau
☐ Gastrite
  ☐ Gastrite associada ao *Helicobacter pylori*

-Manual de Laudos.indb 622 22/10/13 2:13 PM

☐ Outro tipo de gastrite (especificar) _____
☐ Pólipos (especificar número, tamanho e tipo) _____
☐ Outros achados (especificar) _____

V.13 Estudo biomolecular

Pesquisa imuno-histoquímica para HER2

☐ Não realizada
☐ Negativa (escore 0)
☐ Negativa (escore 1+)
☐ Duvidosa (escore 2+)
☐ Positiva (escore 3+)

Pesquisa de hibridização *in situ* para HER2

☐ Não realizada
☐ Não amplificada
☐ Amplificada
☐ Quantidade de células contadas
☐ Média de sinais de HER2 por célula _____
☐ Média de sinais do CEP17 por célula _____
☐ Razão do HER2/CEP17 _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de gastrectomia total com linfadenectomia:

- Adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado (grau 2), medindo 2,5 × 2 × 1 cm, localizado no antro gástrico, parede anterior da pequena curvatura, infiltrando a camada muscular própria.
- Margens de ressecção cirúrgicas radial, proximal e distal livres de comprometimento neoplásico.
- Presença de gastrite crônica associada a *Helicobacter pylori* e metaplasia intestinal na mucosa adjacente à neoplasia.
- Invasão angiolinfática não detectada.
- Ausência de metástases nos linfonodos regionais dissecados (0/25).
- Estadiamento patológico: pT2, pN0, pMx; estádio IIA. HER2 positivo (escore 3+).

VII. Comentários

VII.1 Classificação TNM dos carcinomas gástricos

T – Tumor primário

☐ pTx – Não disponível

-Manual de Laudos.indb 623 22/10/13 2:13 PM

- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ* (incluindo displasia de alto grau): tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria, a camada muscular da mucosa ou submucosa
  - ☐ pT1a – O tumor invade a lâmina própria
  - ☐ pT1b – O tumor invade a submucosa
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ pT3 – O tumor penetra o tecido conectivo subseroso, sem invasão do peritônio visceral ou estruturas adjacentes
- ☐ pT4 – O tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes
  - ☐ pT4a – O tumor invade a serosa (peritônio visceral)
  - ☐ pT4b – O tumor invade estruturas adjacentes

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não disponíveis
- ☐ pN0 – Metástase linfonodal não identificada*
- ☐ pN1 – Metástases em 1 ou 2 linfonodos perigástricos
- ☐ pN2 – Metástases em 3 a 6 linfonodos (peritônio visceral)
- ☐ pN3 – Metástases em mais de 6 linfonodos

*** Nota:** A categoria N0 deve ser usada quando todos os linfonodos regionais examinados estiverem livres de comprometimento neoplásico, independentemente da quantidade de linfonodos enviados ou examinados. Linfonodos contendo células tumorais isoladas, definidas como células únicas ou pequenos agrupamentos tumorais menores do que 2 mm de diâmetro, devem ser categorizados como pN0.

M – Metástase a distância

- ☐ M0 – Não identificada
- ☐ M1 – Presente*

*** Nota:** Depósitos tumorais descontínuos, sem evidência de linfonodo residual e localizado no tecido subseroso adjacente ao carcinoma gástrico são considerados metástases em linfonodos regionais. Implantes nodulares na superfície peritoneal são considerados metástases a distância (M1). Acometimento de linfonodos intra-abdominais, como os retropancreáticos, mesentéricos e para-aórticos, são classificados como metástases a distância (M1).

-Manual de Laudos.indb 624 22/10/13 2:13 PM

VII.2 Grupos prognósticos

Tabela 2 Grupos prognósticos do câncer de estômago.

Grupo	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0 ou N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2 ou N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Tumores da junção gastroesofágica (JGE)

A origem dos tumores da JGE (gástrica *versus* esofágica) é um assunto extremamente controverso na literatura, mas dados recentes favorecem a origem esofágica. Com base nesses achados e com o objetivo principal de melhor estadiamento da doença, o Colégio Americano de Patologistas (CAP) recomenda que estes tumores sejam estadiados de acordo com as diretrizes aplicadas aos tumores do esôfago.

-Manual de Laudos.indb 625 22/10/13 2:13 PM

VIII.2 Tipos histológicos

A classificação de tumores do trato gastrointestinal revisada e publicada em 2010 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Tabela 3) inclui um novo subgrupo de tumores classificados como carcinomas de células pouco coesas, que incorpora o tipo difuso e de células em anel de sinete.

Tabela 3 Classificação histológica da OMS para os carcinomas do estômago.

Tipo tumoral		Características histológicas
Adenocarcinoma	Papilar	Tumor exofítico com formações papilares sustentadas por eixos fibrovasculares alongados. Geralmente são tumores de baixo grau
	Tubular	Estruturas tubulares alongadas e ramificadas, geralmente de baixo grau
	Mucinoso	Apresentam mais de 50% de lagos de mucina extracelular. Pode apresentar células escassas em anel de sinete
	Carcinomas de células pouco coesas	Padrão de infiltração de células isoladas ou pequenos agrupamentos compostos predominantemente de células em anel de sinete contendo mucina intracelular
Carcinoma misto		Composto por uma mistura de componentes tubular, papilífero e de células isoladas
Carcinoma adenoescamoso		Composto por uma mistura de componentes glandular e escamoso, este último correspondendo a menos de 25% do volume tumoral
Carcinoma com estroma linfoide (carcinoma medular)		Blocos sólidos ou estruturas glandulares pouco diferenciadas com proeminente infiltrado linfocitário no estroma. Associado a infecção pelo vírus Epstein-Barr e geralmente com prognóstico mais favorável

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 626 22/10/13 2:13 PM

Tabela 3 Classificação histológica da OMS para os carcinomas do estômago. (*continuação*)

Tipo tumoral	Características histológicas
Adenocarcinoma hepatoide	Células tumorais com citoplasma amplo e eosinofílico semelhante a hepatócitos; podem expressar alfafeto-proteína
Carcinoma de células escamosas	Carcinomas de células queratinizantes ou não queratinizantes
Carcinoma indiferenciado	Carcinomas de alto grau que não podem ser classificados como adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas ou outras variantes reconhecidas

VIII.3 Grau histológico

Para os adenocarcinomas, o sistema de graduação histológica é baseado na extensão da diferenciação glandular:

- Grau 1: tumores bem diferenciados. As estruturas glandulares bem formadas representam mais de 95% do tumor.
- Grau 2: tumores moderadamente diferenciados. As estruturas glandulares bem formadas representam entre 50 e 94% do tumor.
- Grau 3: tumores pouco diferenciados. As estruturas glandulares bem formadas representam menos de 49% do tumor.

Os carcinomas de células em anel de sinete ou de células isoladas são tumores de alto grau e devem ser classificados como grau 3.

Os carcinomas indiferenciados, de acordo com a OMS, devem ser classificados como grau 4.

VIII.4 Efeitos de tratamento

A resposta patológica tumoral à terapia neoadjuvante tem sido apontada como um dos principais fatores prognósticos. Seguindo as recomendações do CAP, um esquema com boa reprodutibilidade interobservador classifica de acordo com a quantidade de células tumorais residuais (Tabela 4).

-Manual de Laudos.indb 627 22/10/13 2:13 PM

Tabela 4 Graduação patológica de regressão tumoral.*

Achados histológicos	Graduação da resposta patológica
Ausência de células viáveis	0 (resposta completa)
Células tumorais isoladas ou em pequenos agrupamentos	1 (resposta moderada)
Blocos tumorais residuais em meio a áreas de fibrose	2 (resposta mínima)
Extenso componente tumoral residual	3 (pouca resposta ou sem resposta)

* Nota: Como existem diversos sistemas para graduação da regressão tumoral, recomenda-se que também seja semiquantificado, da melhor forma possível, o percentual da lesão composto por células neoplásicas, por fibrose/proliferação vascular/inflamação e por necrose.

VIII.5 Marcadores biomoleculares

Dados de estudos clínicos de fase III (ToGA, protocolo BO18255) demonstraram que pacientes com carcinomas gástricos HER2 superexpressos/amplificados que fizeram uso deste esquema terapêutico apresentaram redução do tamanho tumoral, diminuição das metástases abdominais e maior tempo de sobrevida global e livre de doença.

O sucesso do uso desta terapêutica depende principalmente de uma seleção criteriosa de pacientes que realmente terão algum benefício, evitando assim gastos desnecessários e efeitos colaterais indesejáveis.

A pesquisa da expressão e/ou amplificação de HER2 nos carcinomas gástricos deve ser determinada pela pesquisa da expressão proteica por imuno-histoquímica. A interpretação deve ser feita criteriosamente utilizando as recomendações específicas para os carcinomas gástricos, que mostram diferentes critérios em relação aos amplamente utilizados para os escores da mama e com diferenças de interpretação dependendo do tipo de material analisado (biópsia endoscópica *versus* peça cirúrgica).

Os casos com escore 2, classificados como duvidosos, devem ser obrigatoriamente submetidos a um exame de hibridização *in situ*.

Os testes de imuno-histoquímica ou hibridização *in situ* para o HER2 podem ser realizados em material proveniente de biópsias endoscópicas ou peças cirúrgicas, mas por causa da grande heterogeneidade tumoral, característica dos carcinomas gástricos, devem estar atentos ao número de fragmentos representativos do tumor presentes nas biópsias endoscópicas. O número mínimo recomendado é de seis fragmentos. Recomenda-se também retestar a pesquisa de HER2 nas peças cirúrgicas, nos casos com resultados negativos pesquisados nas biópsias endoscópicas.

-Manual de Laudos.indb 628 22/10/13 2:13 PM

Os testes de hibridização *in situ* (fluorescente ou em campo claro) devem ser feitos, preferencialmente, em laboratórios centrais com experiência e grande volume de testes de hibridização. Os critérios de interpretação recomendados são semelhantes aos já utilizados nos carcinomas mamários. Recomenda-se a contagem de no mínimo 20 núcleos tumorais analisando-se o número total de sinais representativos das cópias do gene HER2 e do centrômero do cromossomo 17 de cada célula. A amplificação é definida nos casos em que a razão do HER2 pelo cromossomo 17 for maior ou igual a 2. Nos casos cuja razão estiver entre 1,8 e 2,2, recomenda-se a contagem de mais 20 núcleos. Nos casos de polissomia (número de sinais representativos do cromossomo superior a 4), devem-se considerar amplificados os casos em que o número de cópias do gene for maior do que 6 (Tabela 5).

Tabela 5 Critérios de interpretação dos achados imuno-histoquímicos do HER2 nos carcinomas gástricos.

Escore	Padrão de marcação da peça cirúrgica	Padrão de marcação da biópsia endoscópica	Resultado
0	Sem reatividade ou reatividade membranosa em < 10% das células tumorais	Sem reatividade ou sem reatividade membranosa	Negativo
1+	Reatividade membranosa fraca ou pouco perceptível em ≥ 10% das células tumorais; células reativas apenas em parte da membrana	Reatividade membranosa de grupos de células tumorais (mínimo de 5 células) com marcação fraca ou pouco perceptível	Negativo
2+	Reatividade membranosa completa, basolateral ou lateral em ≥ 10% das células tumorais com marcação fraca a moderada	Reatividade membranosa completa, basolateral ou lateral de grupos de células tumorais (mínimo de 5 células) com marcação fraca a moderada	Duvidoso

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 629 22/10/13 2:13 PM

Tabela 5 Critérios de interpretação dos achados imuno-histoquímicos do HER2 nos carcinomas gástricos. (*continuação*)

Escore	Padrão de marcação da peça cirúrgica	Padrão de marcação da biópsia endoscópica	Resultado
3+	Reatividade membranosa forte completa, basolateral ou lateral em ≥ 10% das células tumorais	Reatividade membranosa completa, basolateral ou lateral de grupos de células tumorais (mínimo de 5 células) com marcação forte	Positivo

Bibliografia

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al.; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376(9742):687-97.

Bosman FT, Carneiro F, Ralph H, Hruban, Teise N (eds.). World Health Organization Classification of tumours of the digestive system. 4. ed. Geneva: WHO, 2010.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008; 52(7):797-805.

Lauren P. The two histológica main types of gastric carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31-49.

Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. Mod Pathol 2012; 25:637-50.

Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005;47:141-6.

-Manual de Laudos.indb 630 22/10/13 2:13 PM

37

CÂNCER DO INTESTINO DELGADO

Evandro Sobroza de Mello
José Carlos Corrêa

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C17.0 Duodeno
C17.1 Jejuno
C17.2 Íleo
C17.8 Superposição de lesões no intestino delgado
C17.9 Intestino delgado não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Órgãos incluídos no espécime cirúrgico

☐ Duodeno
☐ Intestino delgado (exclui duodeno)
☐ Jejuno ☐ Íleo
☐ Outro (especificar)_____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Tamanho do espécime _____ × _____ × _____ **cm**

IV.2 Lesão

☐ Não identificável macroscopicamente
☐ Única

-Manual de Laudos.indb 631 22/10/13 2:13 PM

☐ Múltipla

Medidas _____ × _____ × _____ cm

Distância da margem de ressecção mais próxima (se possível, especificar a margem) _____

IV.3 Aspecto da lesão (assinalar todos que se aplicam)

☐ Anular ☐ Ulcerada

☐ Infiltrativa ☐ Polipoide/vegetante

☐ Outro (especificar) _____

IV.4 Superfície serosa

☐ Sem alterações

☐ Com sinais de liberação de aderências (especificar, se na área do tumor)_____

☐ Perfurada (especificar, se na área do tumor) _____

☐ Outros (especificar) _____

IV.5 Mucosa não neoplásica

☐ Preservada

☐ Alterada (especificar) _____

IV.6 Linfonodos

☐ Não identificados ☐ Presentes

IV.7 Processamento macroscópico

Além dos procedimentos de rotina, recomenda-se:

- Localizar a lesão ao exame macroscópico e abrir longitudinalmente pela borda antimesentérica, procurando não transfixar a lesão; pintar as margens com o corante.
- Fazer cortes que incluam o tumor em toda a sua profundidade; incluir fragmentos representativos das margens radial, proximal e distal.
- Assegurar-se de incluir fragmentos da transição entre a lesão e a mucosa não neoplásica.
- Representar fragmentos da mucosa não neoplásica.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico (OMS, 2010)

☐ Adenocarcinoma

☐ Adenocarcinoma mucinoso (mais de 50% mucinoso)

-Manual de Laudos.indb 632 22/10/13 2:13 PM

- ☐ Adenocarcinoma em anel de sinete (mais de 50% de células em anel de sinete)
- ☐ Carcinoma de células escamosas
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma medular
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Carcinoma misto adenoneuroendócrino
  - ☐ Neoplasias neuroendócrinas
  - ☐ Tumor neuroendócrino
    - ☐ NET G1 (carcinoide) ☐ NET G2
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino
    - ☐ Grandes células ☐ Pequenas células
- ☐ Outro (especificar) _____

V.2 Grau histológico (similar aos adenocarcinomas de cólon)

- ☐ Não determinado
- ☐ Grau 1 – bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – pouco diferenciado
- ☐ Grau 4 – indiferenciado

Ou

- ☐ Baixo grau histológico (menos de 50% de formação glandular)
- ☐ Alto grau histológico (mais de 50% de formação glandular)

V.3 Profundidade de invasão

- ☐ Ausência de tumor primário residual
- ☐ Displasia de alto grau/carcinoma *in situ*
- ☐ O tumor invade a lâmina própria
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade o tecido conectivo subseroso sem envolvimento do peritônio visceral
- ☐ O tumor penetra a serosa (peritônio visceral)
- ☐ O tumor invade diretamente estruturas adjacentes (especificar) _____

V.4 Invasão vascular

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada
  - ☐ Sanguínea ☐ Linfática

-Manual de Laudos.indb 633 22/10/13 2:13 PM

V.5 Invasão perineural

☐ Não detectada ☐ Detectada

V.6 Margens cirúrgicas (proximal e distal)

☐ Comprometida(s)
- ☐ Carcinoma invasivo
- ☐ Carcinoma *in situ*
- ☐ Displasia de baixo grau; especificar a margem

☐ Livres de carcinoma invasivo, carcinoma *in situ* ou displasia de baixo grau, distando a margem mais próxima _____ cm do carcinoma invasivo

V.7 Margem cirúrgica radial

☐ Livre de carcinoma invasivo

☐ Comprometida pelo carcinoma invasivo (especificar a distância) _____

V.8 Linfonodos

☐ Livres de comprometimento neoplásico (especificar o número de linfonodos examinado) _____

☐ Comprometidos pela neoplasia
- ☐ Número de linfonodos comprometidos _____
- ☐ Localização dos linfonodos comprometidos _____
- ☐ Presença de extensão neoplásica extralinfonodal

V.9 Achados adicionais

☐ Não identificado

☐ Adenoma na borda de neoplasia maligna (especificar tipo e percentual da lesão) _____

☐ Adenoma(s) independente(s) da lesão principal (especificar número, grau da displasia e tamanho) _____

☐ Outros pólipos (especificar tipo e tamanho) _____

☐ Doença de Crohn (especificar se há displasia e a extensão da displasia) _____

☐ Doença celíaca

☐ Outros achados (especificar)_____

VI. Classificação TNM dos carcinomas de intestino delgado

T – Tumor primário

☐ pTx – Não disponível

-Manual de Laudos.indb 634 22/10/13 2:13 PM

- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ*
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria, a camada muscular da mucosa ou submucosa
- ☐ pT1a – O tumor invade a lâmina própria ou a camada muscular da mucosa
- ☐ pT1b – O tumor invade a submucosa
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ pT3 – O tumor invade através da camada muscular própria até a subserosa ou para tecido perimuscular não peritonizado (mesentério ou retroperitônio) com extensão de 2 cm ou menos
- ☐ pT4 – O tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes (incluindo alças do intestino delgado, mesentério ou retroperitônio a mais de 2 cm e parede abdominal através da serosa; somente para duodeno, se houver invasão de pâncreas ou ducto biliar)

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não disponíveis
- ☐ pN0 – Metástase linfonodal não identificada
- ☐ pN1 – Metástases em 1 ou até 3 linfonodos regionais
- ☐ pN2 – Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais
- ☐ Não identificados

M – Metástase a distância

- ☐ M0 – Não identificada
- ☐ M1 – Presente

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de ressecção de segmento ileal: adenocarcinoma bem diferenciado (grau I), com invasão da túnica muscular própria. Invasão vascular: não detectada. Linfonodos ressecados em número de 10, livres de comprometimento neoplásico. Margens cirúrgicas livres, sendo a mais próxima de 2 cm da borda de ressecção. Estadiamento patológico: pT2; pN0; pMX.

Produto de ressecção ileocecal: adenocarcinoma mucinoso, com invasão de todas as túnicas, inclusive serosa. Invasão vascular: presente. Linfonodos: metástases em 5 de 12 linfonodos isolados. Margem cirúrgica radial comprometida, com extensão da neoplasia cerca de 2,5 cm distante da serosa. Estadiamento patológico: pT4; pN2; pMX.

Produto de ressecção de íleo terminal: adenocarcinoma sem outra especificação do íleo terminal, moderadamente diferenciado (baixo grau), com padrão anular de

-Manual de Laudos.indb 635 22/10/13 2:13 PM

crescimento, medindo 3,2 cm de diâmetro máximo, com invasão até a subserosa e o tecido adiposo mesentérico (em área de 1,2 cm). Ausência de invasão da superfície serosa. Invasão vascular sanguínea ou linfática não detectada. Margens cirúrgicas proximal e distal livres de neoplasia ou de lesão displásica/*in situ* (menor distância da margem distal da neoplasia invasiva de 1,5 cm). Margem cirúrgica radial livre de neoplasia (menor distância de 4 cm). Presença de doença inflamatória crônica intestinal discretamente ativa ao longo do espécime, compatível com doença de Crohn, com múltiplos focos de displasia de alto e de baixo graus. Ausência de metástases em 23 linfonodos mesentéricos examinados. Estadiamento patológico: pT3; pN0; pMX.

VIII. Comentários

Procedimentos especiais podem incluir estudos de imuno-histoquímica, colorações histoquímicas, microscopia eletrônica, citometria de fluxo e os estudos citogenéticos. Quando realizados, devem ser especificados o método utilizado e o laboratório responsável.

Dados recentes sugerem que a frequência de instabilidade de microssatélites (MSI) em carcinomas do intestino delgado é aproximadamente igual ao do câncer de cólon e pode estar associada com melhor sobrevida. No entanto, este fato ainda não é considerado suficiente para indicação rotineira da pesquisa de MSI, embora alguns autores a recomendem.

No intestino delgado (da mesma forma que na bexiga e no pulmão), não é infrequente que metástases de adenocarcinoma de cólon tenham crescimento similar a adenoma/carcinoma *in situ* na sua periferia. Dessa forma, mesmo na presença de uma lesão aparentemente adenomatosa na periferia da lesão invasiva, pode ser necessária a distinção entre neoplasia primária do intestino delgado e metástase do cólon. A imuno-histoquímica para citoqueratina 7, citoqueratina 20 e para AMACR/P504S parece ser útil nesta situação.

Diferentemente dos adenocarcinomas de cólon, nos quais os tumores invasivos na lâmina própria são estadiados da mesma forma que tumores não invasivos (pTis), no intestino delgado, por causa da importante vascularização linfática da mucosa, esses tumores são estadiados como pT1a.

Bibliografia

Bosman FT, Carneiro F, Ralph H, Hruban, Teise N (eds.). World Health Organization classification of tumours of the digestive system. 4. ed. Geneva: WHO Press, 2010.

Brueckl WM, Heinze E, Milsmann C, Claas S, Atmaca A, Hartmann A et al. Prognostic significance of microsatellite instability in curatively resected adenocarcinoma of the small intestine. Cancer Letters 2004; 203:181-90.

-Manual de Laudos.indb 636 22/10/13 2:13 PM

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. Cancer 1999; 86:2693-706.

Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E. Gastrointestinal an liver pathology. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.

Planck M, Ericson K, Piotrowska Z, Halvarsson B, Rambech E, Nilbert M. Microsatellite instability and expression of MLH1 and MSH2 in carcinomas of the small intestine. Cancer 2003; 97:1551-7.

Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. Ann Epidemiol 2009; 19(1):58-69.

Washington K, Tang LH, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK et al.; members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the small intestine. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(2):181-6.

-Manual de Laudos.indb 637 22/10/13 2:13 PM

38

CÂNCER DE CÓLON E DE RETO

Maria Aparecida Marchesan Rodrigues
Luciana Rodrigues de Meirelles

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C18.9 Cólon, SOE
C19.0 Junção retossigmoide
C20.0 Ampola retal

BIÓPSIA EXCISIONAL (POLIPECTOMIA)

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia endoscópica
- ☐ Polipectomia por laçada
- ☐ Polipectomia por fórceps
- ☐ Outro (especificar) _____

III. Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado
  - ☐ Do tumor
    - ☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo
  - ☐ Da margem
  - ☐ De outro tecido (especificar) _____
    - ☐ Negativo ☐ Positivo ☐ Inconclusivo

-Manual de Laudos.indb 638 22/10/13 2:13 PM

IV. Exame macroscópico (ver Comentário VIII.1)

IV.1 Localização da lesão

- ☐ Ceco
- ☐ Cólon ascendente
- ☐ Flexura hepática
- ☐ Cólon transverso
- ☐ Não especificado
- ☐ Flexura esplênica
- ☐ Cólon descendente
- ☐ Sigmoide
- ☐ Reto

IV.2 Tamanho da lesão _____ × _____ × _____ **cm**

IV.3 Configuração da lesão

- ☐ Pólipo com pedículo
- ☐ Comprimento do pedículo _____ cm
- ☐ Pólipo sem pedículo
- ☐ Lesão séssil
- ☐ Lesão fragmentada

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico (OMS, 2010)

- ☐ Adenoma
  - ☐ Tubular (80% da estrutura tubular)
  - ☐ Viloso (80% da estrutura vilosa)
  - ☐ Tubuloviloso (20 a 80% da estrutura vilosa)
- ☐ Lesão serrilhada
  - ☐ Pólipo hiperplásico
  - ☐ Adenoma/pólipo séssil serrilhado
  - ☐ Adenoma serrilhado tradicional
- ☐ Hamartoma
  - ☐ Pólipo juvenil
  - ☐ Pólipo de Peutz-Jeghers
  - ☐ Pólipo associado à síndrome de Cowden
- ☐ Outro (especificar) _____

V.2 Neoplasia intraepitelial (displasia) (ver Comentário VIII.2)

- ☐ Não se aplica
- ☐ Baixo grau (displasia leve e moderada)
- ☐ Alto grau (displasia intensa)

-Manual de Laudos.indb 639 22/10/13 2:13 PM

V.3 Margem de ressecção cirúrgica

- ☐ Comprometida por neoplasia intraepitelial de baixo grau
- ☐ Comprometida por neoplasia intraepitelial de alto grau
- ☐ Livre
- ☐ Não avaliável

V.4 Carcinoma em adenoma

- ☐ Ausente
- ☐ Presente (tamanho da lesão _____ × _____ mm)

V.4.1 Tipo histológico (OMS, 2010)

- ☐ Adenocarcinoma
- ☐ Carcinoma mucinoso/coloide (mais de 50% da área tumoral)
- ☐ Carcinoma de células em anel de sinete (mais de 50% da área tumoral)
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de alto grau
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
- ☐ Carcinoma de células escamosas
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma medular
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Outro (especificar)_____

V.4.2 Grau de diferenciação

- ☐ Baixo grau (bem e moderadamente diferenciado)
- ☐ Alto grau (pouco diferenciado ou indiferenciado)
- ☐ Não aplicável
- ☐ Não pode ser determinado

V.4.3 Profundidade de invasão tumoral

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Restrito à mucosa _____ carcinoma *in situ* _____ invasão da lâmina própria
- ☐ Invasão do pedículo de lesão polipoide (profundidade _____ mm)
- ☐ Invasão da muscular da mucosa
- ☐ Invasão da submucosa (profundidade a partir da muscular da mucosa _____ mm)
- ☐ Invasão da muscular própria (se amostrada)

V.4.4 Invasão linfovascular

- ☐ Não detectada
- ☐ Em vasos linfáticos
- ☐ Em vasos sanguíneos

-Manual de Laudos.indb 640 22/10/13 2:13 PM

V.4.5 Margens cirúrgicas (lateral da ressecção/profunda/base do pedículo)

- ☐ Comprometida(s) pelo componente invasivo (especificar a margem) _____
- ☐ Livres de neoplasia invasiva, distando a mais próxima _____ cm do componente invasivo
- ☐ Presença de componente *in situ*/neoplasia intraepitelial de alto grau na margem (especificar a margem) _____
- ☐ Presença de neoplasia intraepitelial de baixo grau na margem (especificar a margem) _____
- ☐ Não avaliáveis

V.5 Alterações patológicas adicionais

- ☐ Não identificadas
- ☐ Retocolite ulcerativa idiopática
  - ☐ Em atividade ☐ Quiescente
- ☐ Outras (especificar)_____

VI. Estudos adicionais

- ☐ Especificar _____
- ☐ Não realizados

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de polipectomia:

- Adenocarcinoma bem diferenciado com invasão da lâmina própria da mucosa, medindo 0,5 × 0,3 cm e originando-se em adenoma tubuloviloso séssil (3 × 2 cm) em topografia de reto. Invasão angiolinfática e perineural não detectadas.
- Margens de ressecção cirúrgica laterais e profunda livres de neoplasia invasiva, mas comprometidas por neoplasia intraepitelial de baixo grau.

VIII. Comentários

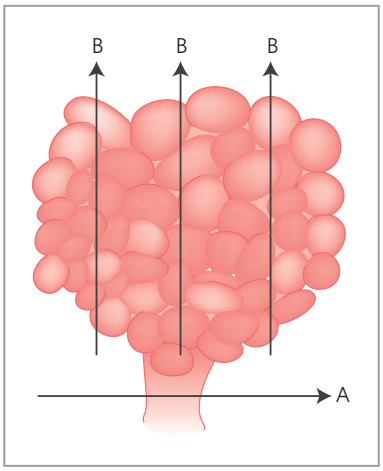
VIII.1 Processamento macroscópico

VIII.1.1 Produto de polipectomia (pólipo com pedículo)

Identificar no exame macroscópico o pedículo ou o local de ressecção. A área do pedículo deve ser previamente marcada pelo endoscopista com corante, fio ou outro marcador. Medir o comprimento do pedículo. Fazer um corte paralelo à margem distal do pedículo (A). Fazer cortes longitudinais sucessivos do pólipo (B) de modo que o ápice e a base da lesão possam ser examinados à histologia (Figura 1). Toda a lesão deve ser submetida a exame histológico.

-Manual de Laudos.indb 641 22/10/13 2:13 PM

Figura 1 Polipectomia.

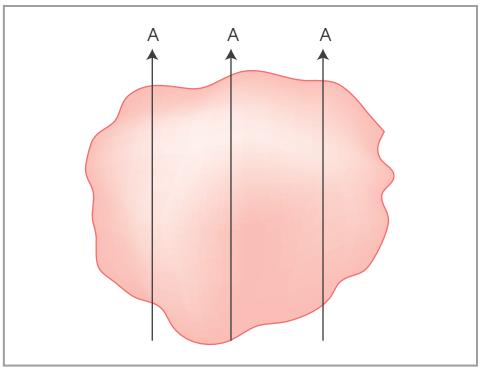


A: corte paralelo à margem distal do pedículo; B: cortes longitudinais sucessivos do pólipo.

VIII.1.2 Exérese de lesão séssil ou de lesão maior que 3 cm

A lesão deve ser fixada estendida sobre uma superfície (filtro de papel ou outro suporte). Identificar com corante a área de ressecção cirúrgica. Fazer cortes longitudinais sucessivos da lesão (A) de modo que o ápice e a base da lesão possam ser examinados em nível histológico (Figura 2). Submeter cortes semissucessivos da lesão ao exame histológico. Áreas de depressão, ulceração ou de consistência firme identificadas no exame macroscópico devem ser examinadas em nível histológico.

Figura 2 Exérese de lesão séssil ou maior que 3 cm.



A: cortes longitudinais sucessivos da lesão.

-Manual de Laudos.indb 642 22/10/13 2:13 PM

VIII.1.3 Biópsia endoscópica (por pinça)

Todos os fragmentos devem ser submetidos a exame histológico. Fazer cortes seriados de toda a lesão.

VIII.2 Grau da neoplasia intraepitelial/displasia nos adenomas

Tabela 1 Grau da neoplasia intraepitelial/displasia nos adenomas.

Grau	Alterações estruturais	Alterações dos núcleos	Diferenciação do citoplasma	Mitoses
Baixo	Túbulos regulares justapostos ramificados	Discariose leve a moderada Núcleos alongados Polaridade mantida	Redução da produção de muco leve a moderada	Pouco frequentes
Alto	Túbulos irregulares justapostos Ramificações complexas	Discariose intensa Núcleos ovais Nucléolos proeminentes Perda da polaridade dos núcleos	Basofilia Perda da produção de muco	Frequentes

VIII.3 Carcinoma em adenoma

A identificação de adenocarcinoma invasivo originando-se em adenoma, em peças de polipectomia, requer avaliação de fatores histológicos preditivos de evolução adversa, como recorrência local da lesão ou metástases em nódulos linfáticos. Os critérios histológicos que favorecem o risco de evolução desfavorável compreendem:

- Tipo histológico da lesão maligna: carcinoma de alto grau.
- Proximidade da lesão maligna da margem cirúrgica: menor que 1 mm.
- Identificação de invasão angiolinfática.

RESSECÇÃO CIRÚRGICA DO CÓLON E DO RETO

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

-Manual de Laudos.indb 643 22/10/13 2:13 PM

III. Exame de congelação

- ☐ Não
- ☐ Sim. Local (tumor, margem, de outro tecido) e resultado (positivo, negativo, inconclusivo)_____

IV. Espécime

- ☐ Íleo terminal
- ☐ Ceco
- ☐ Apêndice cecal
- ☐ Cólon ascendente
- ☐ Cólon transverso
- ☐ Cólon descendente
- ☐ Sigmoide
- ☐ Reto
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

V. Procedimento cirúrgico

- ☐ Hemicolectomia direita
- ☐ Hemicolectomia esquerda
- ☐ Colectomia transversa
- ☐ Sigmoidectomia
- ☐ Colectomia total (com ou sem apêndice cecal)
- ☐ Ressecção abdominoperineal de reto
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

VI. Exame macroscópico

VI.1 Peça cirúrgica: comprimento _____ cm; perímetro proximal _____ cm; distal __ cm; médio _____ cm

Lesão (Ver Comentário XII.1)

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Única
- ☐ Múltiplas (identificar margens, outras lesões e incluir separadamente)

VI.2 Localização da lesão

- ☐ Ceco
- ☐ Cólon ascendente
- ☐ Flexura hepática
- ☐ Cólon transverso
- ☐ Flexura esplênica
- ☐ Cólon descendente
- ☐ Sigmoide
- ☐ Retossigmoide
- ☐ Reto
- ☐ Não especificada

-Manual de Laudos.indb 644 22/10/13 2:13 PM

VI.3 Pólipo preexistente no local da lesão

☐ Sem evidência de pólipo preexistente

☐ Há evidência de pólipo preexistente (especificar) _____

VI.4 Tamanho da lesão _____ × _____ × _____ **cm**

VI.5 Configuração da lesão

☐ Plana

☐ Exofítica (polipoide, séssil)

☐ Infiltrativa (anular-constritiva)

☐ Ulcerativa (ulceroinfiltrativa)

☐ Outra (especificar) _____

VI.6 Perfuração macroscópica da lesão

☐ Presente ☐ Ausente

VI.7 Integridade macroscópica do mesorreto

☐ Não aplicável ☐ Incompleta

☐ Completa ☐ Não pode ser determinada

VII. Exame microscópico

VII.1 Tipo histológico (OMS, 2010) (ver Comentário XII.2)

☐ Adenocarcinoma

☐ Carcinoma mucinoso/coloide (mais de 50% da área tumoral)

☐ Carcinoma de células em anel de sinete (mais de 50% da área tumoral)

☐ Carcinoma neuroendócrino de alto grau

☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células

☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células

☐ Carcinoma escamoso

☐ Carcinoma adenoescamoso

☐ Carcinoma medular

☐ Carcinoma indiferenciado

☐ Outro (especificar)_____

VII.2 Grau de diferenciação

☐ Baixo grau (bem e moderadamente diferenciado)

☐ Alto grau (pouco diferenciado ou indiferenciado)

-Manual de Laudos.indb 645 22/10/13 2:13 PM

☐ Não aplicável
☐ Não pode ser determinado

VII.3 Profundidade da invasão

☐ Não pode ser determinada
☐ Sem evidência de tumor primário
☐ Ausência de invasão da lâmina própria
☐ Carcinoma intramucoso. Invasão da lâmina própria/muscular da mucosa
☐ Invasão da submucosa
☐ Invasão da camada muscular própria
☐ Invasão da subserosa/tecidos moles pericólicos/perirretais
☐ Invasão/perfuração do peritônio visceral ou invasão direta de órgãos/estruturas adjacentes

VII.4 Margens cirúrgicas

VII.4.1 Margem proximal

☐ Não pode ser determinada
☐ Livre de comprometimento neoplásico
☐ Comprometida por neoplasia
☐ Livre de neoplasia *in situ*
☐ Comprometida por neoplasia *in situ*

VII.4.2 Margem distal

☐ Não pode ser determinada
☐ Livre de comprometimento neoplásico
☐ Comprometida por neoplasia
☐ Livre de neoplasia *in situ*
☐ Comprometida por neoplasia *in situ*

VII.4.3 Margem radial (circunferencial) ou margem mesentérica (ver Comentário XII.1)

☐ Não pode ser determinada
☐ Livre de comprometimento neoplásico (distância mais próxima da neoplasia _____ cm)
☐ Comprometida por neoplasia

VII.4.4 Outra margem (especificar)

☐ Livre de comprometimento neoplásico
☐ Comprometida por neoplasia

VII.5 Invasão linfática/vascular

☐ Presente ☐ Não detectada

-Manual de Laudos.indb 646 22/10/13 2:13 PM

VII.6 Invasão perineural

☐ Presente ☐ Não detectada

VII.7 Infiltrado de linfócitos intratumoral/peritumoral (ver Comentário XII.3)

☐ Ausente
☐ Discreto a moderado
☐ Intenso (pode haver formação de agregados linfoides)

VII.8 Efeitos de tratamento (para terapia neoadjuvante do câncer de reto) (ver Comentário XII.4)

☐ Sem tratamento prévio
☐ Presente
  ☐ Ausência de neoplasia residual (resposta completa, grau 0)
  ☐ Resposta moderada (neoplasia residual, grau 1)
  ☐ Resposta mínima (grau 2)
☐ Ausente (grau 3)

VII.9 Depósitos tumorais no tecido adiposo (ver Comentário XII.5)

☐ Não identificados
☐ Presentes (especificar quantidade) _____

VIII. Estadiamento patológico (pTNM) (ver Comentários XII.6 e XII.7)

pT – Tumor primário

☐ pTx – Tumor primário não avaliado
☐ pT0 – Sem evidência de tumor
☐ pTis – Câncer *in situ* intraepitelial ou intramucoso
☐ p T1 – O tumor invade a submucosa
☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria
☐ pT3 – O tumor invade a serosa ou o tecido pericólico/perirretal
☐ pT4a – O tumor perfura o peritônio visceral
☐ pT4b – O tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas adjacentes

pN – Linfonodos regionais

☐ pNx – Linfonodos regionais não avaliados
☐ pN0 – Ausência de metástases para linfonodos regionais
☐ pN1a – Metástase em 1 linfonodo regional
☐ pN1b – Metástases em 2 a 3 linfonodos regionais

-Manual de Laudos.indb 647 22/10/13 2:13 PM

☐ pN1c – Implantes-satélite na subserosa/serosa sem evidências de metástases em nódulos linfáticos
☐ pN2a – Metástases em 4 a 6 linfonodos regionais
☐ pN2b – Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais

Especificar

☐ Número de linfonodos examinados _____
☐ Número de linfonodos comprometidos _____

pM – Metástases a distância

☐ pM1a – Metástase para um órgão ou local (especificar) _____
☐ pM1b – Metástase para mais de um órgão ou para o peritônio

IX. Alterações patológicas adicionais

☐ Intestino não neoplásico sem anormalidades
☐ Adenoma(s)
☐ Retocolite ulcerativa idiopática
  ☐ Com displasia ☐ Sem displasia
☐ Doença de Crohn
☐ Divertículos
  ☐ Com diverticulite ☐ Sem diverticulite
☐ Colite actínica
☐ Outros pólipos (especificar) _____

X. Estudos adicionais

☐ Análise imuno-histoquímica (especificar) _____
☐ Estudos biomoleculares (especificar) _____
☐ Pesquisa de micrometástases (imuno-histoquímica, PCR)
  ☐ Sim ☐ Não

XI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de ressecção abdominoperineal de reto:

- Adenocarcinoma moderadamente diferenciado em topografia de reto (a 1 cm da linha pectínea). Lesão ulceroinfiltrativa residual (pós-quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes), medindo 8,3 × 4,8 × 2,3 cm. Infiltração do mesorreto, distando 1 cm da margem radial (ypT3). Sinais de involução tumoral parcial presentes com áreas de necrose tumoral e calcificação.
- Invasão neoplásica de vasos linfáticos e perineural. Não identificada a invasão de vasos sanguíneos.

-Manual de Laudos.indb 648 22/10/13 2:13 PM

- Metástases para 21 de 37 linfonodos dissecados em mesocólon e para um de dois linfonodos dissecados em fáscia pré-sacral enviados em separado (ypN2b).
- Margens de ressecção cirúrgica proximal e distal livres de neoplasia.
- Margem radial livre, distando cerca de 1 cm da neoplasia.
- Colite crônica ulcerativa com alterações morfológicas compatíveis com etiologia actínica.
- Estadiamento patológico: ypT2 ypN2b cM0, estádio IIIB.

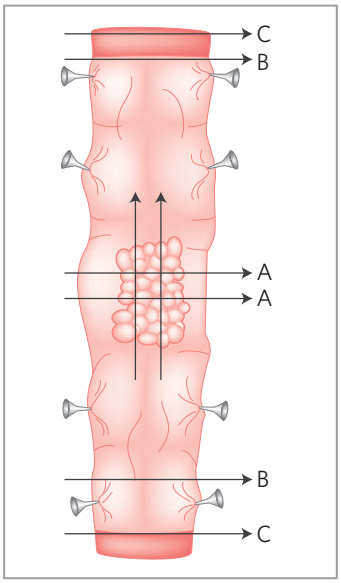
XII. Comentários

O protocolo aqui proposto deve ser aplicado para os adenocarcinomas do cólon e do reto. Não estão incluídos neste roteiro critérios para diagnóstico de linfomas, sarcomas, neoplasias do apêndice cecal e neoplasias neuroendócrinas de baixo grau.

XII.1 Processamento macroscópico

Localizar a lesão ao exame externo e abrir a alça intestinal longitudinalmente pela borda mesentérica, sem transfixar a lesão. Marcar com corante a área mais profunda de invasão tumoral (margem circunferencial/radial) e as margens cirúrgicas proximal e distal.

Figura 3 Processamento macroscópico.



A: cortes longitudinais da transição tumor/mucosa preservada proximal e distal; B: cortes da margem circunferencial/radial; C: margem distal.

-Manual de Laudos.indb 649 22/10/13 2:13 PM

A lesão deve ser fixada estendida sobre a superfície (isopor ou outro suporte). Fazer cortes longitudinais da transição tumor/mucosa preservada proximal e distal (A). Fazer cortes da margem circunferencial/radial – área mais profunda de invasão tumoral (B).

Para os tumores do cólon, a margem radial corresponde à invasão da gordura mesentérica. Para os tumores do reto, corresponde à invasão da gordura perirretal.

Fazer cortes das margens proximal e distal. Se a distância do tumor for inferior a 2 cm, fazer corte longitudinal à margem cirúrgica. Se a distância do tumor for maior do que 2 cm, fazer corte paralelo à margem cirúrgica.

XII.2 Tipos histológicos

A classificação histológica utilizada neste protocolo é a proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2010.

Quando a neoplasia apresenta "lagos" de muco com revestimento epitelial parcial e/ou células neoplásicas soltas em mais de 50% da lesão, deve ser classificada como adenocarcinoma mucinoso/coloide. Este tipo de lesão pode apresentar um número variável de células em anel de sinete. A classificação do adenocarcinoma mucinoso como lesão de alto grau (pouco diferenciado) com base na formação de glândulas e atipias celulares é questionável. O melhor é classificá-lo como adenocarcinoma mucinoso sem graduação da diferenciação.

Quando há células em anel de sinete em mais de 50% da lesão, a neoplasia deve ser classificada como carcinoma de células em anel de sinete. Por definição, o carcinoma de células em anel de sinete e o carcinoma de pequenas células são classificados como lesão de alto grau (pouco diferenciado).

O carcinoma medular tem prognóstico relativamente melhor que os demais tipos histológicos. Não deve ser classificado como carcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado, pois é um tipo histológico distinto, associado à instabilidade de microssatélites, que indica defeitos nos genes de reparo do DNA. As células neoplásicas dispõem-se em blocos sólidos, arranjos trabeculares ou organoides, sem evidências imuno-histoquímicas de diferenciação neuroendócrina. Outra característica é o grande número de linfócitos intratumorais. Pode ocorrer de forma esporádica ou associado a câncer colorretal hereditário não polipoide (HNPCC).

O carcinoma indiferenciado apresenta menos de 5% de formações glandulares, em geral, com células neoplásicas em cordões, ninhos e/ou trabéculas e extensas áreas de necrose tumoral associadas.

XII.3 Critérios sugestivos de instabilidade de microssatélites

Características histopatológicas preditivas de instabilidade de microssatélites incluem a presença de infiltrado linfoide intratumoral (mais de 5 linfócitos para cada

-Manual de Laudos.indb 650 22/10/13 2:13 PM

10 campos, grande aumento), reação linfoide Crohn-*like*, padrão de crescimento medular, diferenciação mucinosa ou carcinoma de células em anel de sinete e lesão situada no cólon direito. A identificação de tumores associados à instabilidade de microssatélites é importante, visto que constitui um critério de rastreamento para o câncer de cólon hereditário não associado à polipose (HNPCC – síndrome de Lynch). As diretrizes de Bethesda para detecção do HNPCC recomendam o teste de instabilidade de microssatélites em casos de câncer de cólon e de reto nas seguintes situações:

1. Câncer de cólon e de reto em paciente com idade inferior a 50 anos.
2. Presença de tumores sincrônicos, metacrônicos ou de outras neoplasias associadas à HNPCC (carcinoma de endométrio, estômago, ovário, pâncreas, ureter e pelve renal, trato biliar e intestino delgado), independentemente da idade.
3. Câncer de cólon e de reto com as características histológicas preditivas de instabilidade de microssatélites já descritas.
4. Câncer de cólon e de reto em um ou mais parentes de primeiro grau de um indivíduo com HNPCC, com um dos tumores diagnosticado em indivíduo com idade inferior a 50 anos.
5. Câncer de cólon e de reto diagnosticado em dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau de indivíduo com HNPCC, independentemente da idade.

XII.4 Efeitos de tratamento

Regressão tumoral após terapia neoadjuvante no câncer de reto deve ser analisada somente no tumor primário. A área correspondente à neoplasia deve ser incluída totalmente para exame histopatológico. Evidências histológicas de regressão tumoral incluem: necrose, fibrose, calcificação, depósitos de hemossiderina, histiócitos xantomatosos, erosões e úlceras. *Pools* acelulares de mucina não são considerados neoplasia residual.

O grau de regressão do tumor deve ser estimado segundo a Tabela 2.

Tabela 2 Grau de regressão do tumor.

Critério	Grau de regressão do tumor
Ausência de células neoplásicas viáveis	0 (resposta completa)
Células neoplásicas isoladas ou em pequenos grupos	1 (resposta moderada)
Neoplasia residual com fibrose	2 (resposta mínima)
Neoplasia residual extensa, necrose mínima	3 (ausência de resposta)

Fonte: modificado Ryan et al., 2005.

-Manual de Laudos.indb 651 22/10/13 2:13 PM

XII.5 Depósitos tumorais (extensão extramural descontínua)

Depósitos irregulares de tumor na gordura pericólica e perirretal são considerados nódulos ou implantes-satélite, relacionados à invasão linfovascular. Devem ser relatados na categoria N1c. Quando os nódulos forem arredondados, de bordas regulares, devem ser considerados metástases em nódulos linfáticos, independentemente de suas dimensões.

Invasão venosa extramural deve ser relatada, pois constitui fator prognóstico independente com maior risco de metástases hepáticas (tributárias da veia porta).

XII.6 Estadiamento

O prefixo *p* é utilizado para designar o estadiamento anatomopatológico do tumor. O prefixo *y* deve ser usado para os tumores estadiados após tratamento por quimioterapia ou radioterapia. O prefixo *r* deve ser usado para designar recidiva do tumor. O prefixo *c* refere-se ao estadiamento clínico.

O sufixo *m* refere-se à presença de tumores primários múltiplos (sincrônicos no mesmo órgão) e deve ser referido entre parênteses: pT(m)NM.

No estadiamento do carcinoma de cólon e de reto, deve haver informação clínica referente à pesquisa de metástases a distância por exames de imagem ou pelo exame físico.

Os marcadores moleculares não fazem parte do estadiamento patológico. Devem ser incluídos no laudo como informações complementares visando a correlações futuras.

XII.7 Grupos prognósticos (TNM, 2009)

Na Tabela 3, estão assinaladas em vermelho modificações em relação à edição anterior do TNM (2002).

Tabela 3 Grupos prognósticos do câncer de cólon e de reto (TNM, 2009).

TNM	pT	pN	pM
0	pTis	pN0	M0
I	pT1 pT2	pN0	M0
II	pT3 pT4	pN0	M0
IIA	pT3	pN0	
IIB	pT4a	pN0	
IIC	pT4b	pN0	
III	Qualquer T	pN1-2	M0

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 652 22/10/13 2:13 PM

Tabela 3 Grupos prognósticos do câncer de cólon e de reto (TNM, 2009). (*continuação*)

TNM	pT	pN	pM
IIIA	pT1 T2	pN1	M0
	pT1	pN2a	
	pT3 pT4a	pN1	
IIIB	pT2 pT3	pN2a	
	pT1 pT2	pN2b	
IIIC	pT4a	pN2a	
	pT3 pT4a	pN2b	
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

O uso de Mx foi eliminado, conforme edição do TNM (2009). O uso de cMx não é adequado, pois a pesquisa clínica de metástases pode ser feita por exames de imagem e pelo exame físico. Informações necessárias para prognóstico e tratamento que não foram estimadas no exame anatomopatológico devem ser incluídas no laudo. (p. ex., ausência de linfonodos [N] neste material). Margem radial não analisada.

Bibliografia

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumours of the digestive system. 4. ed. Lyon: WHO, 2010.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.). AJCC cancer staging handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA. Gastrointestinal and liver pathology. 2. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

Odze DR, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2009.

Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology 2005; 47:141-6.

-Manual de Laudos.indb 653 22/10/13 2:13 PM

39

NEOPLASIAS DO APÊNDICE

Aloísio Souza Felipe da Silva
Emílio Marcelo Pereira

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C18.1 Neoplasia maligna do apêndice (vermiforme)

Introdução

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) divide as neoplasias do apêndice em epiteliais, mesenquimais, linfomas e tumores secundários. Adenocarcinomas do apêndice são, por definição, lesões com potencial para disseminação em outros órgãos. O adenocarcinoma primário do apêndice é incomum, com pico de incidência na sexta década de vida e leve predominância no sexo masculino. Alguns lembram típicos adenocarcinomas colorretais em sua morfologia e comportamento biológico, porém, outros são neoplasias de baixo grau que podem estar associadas à síndrome do pseudomixoma peritoneal. Esta é uma área problemática em patologia gastrointestinal em virtude da grande variedade de classificações na literatura ao longo do tempo e dos critérios diagnósticos propostos. As neoplasias neuroendócrinas do trato gastrointestinal estão referidas no Capítulo 42 – Tumor estromal gastrointestinal deste manual.

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Apendicectomia
- ☐ Apendicectomia + hemicolectomia direita
- ☐ Colectomia total
- ☐ Outro (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 654 22/10/13 2:13 PM

III. Exame macroscópico

III.1 Integridade do espécime

☐ Intacto

☐ Fragmentado (número de fragmentos recebidos) _____

Dimensões do espécime _____ (comprimento) × _____ × _____ cm

III.2 Localização do tumor

☐ Metade proximal

Envolvimento neoplásico da base do apêndice (presente, ausente ou não avaliável)

☐ Metade distal do apêndice

☐ Envolvimento difuso do apêndice

☐ Desconhecida/não avaliável

III.3 Padrão macroscópico da lesão neoplásica (cística, ulcerada, ulceroinfiltrativa)

☐ Dimensões da lesão tumoral (quando individualizada) _____ × _____ × _____ cm

☐ Grau de infiltração da lesão na parede do apêndice e nas paredes do cólon direito e íleo terminal (quando presentes no espécime cirúrgico)

IV. Exame microscópico – tipo histológico

IV.1 Classificação da OMS – tumores do apêndice

IV.1.1 Tumores epiteliais

IV.1.2 Lesões pré-malignas

IV.1.3 Adenoma

☐ Tubular

☐ Viloso

☐ Tubuloviloso

☐ Displasia (neoplasia intraepitelial) de baixo grau

☐ Displasia (neoplasia intraepitelial) de alto grau

IV.1.4 Lesões serrilhadas

☐ Pólipo hiperplásico

☐ Pólipo/adenoma séssil serrilhado

☐ Adenoma serrilhado tradicional

IV.1.5 Carcinoma

Adenocarcinoma

-Manual de Laudos.indb 655 22/10/13 2:13 PM

- ☐ Adenocarcinoma mucinoso
- ☐ Neoplasia mucinosa de baixo grau
- ☐ Carcinoma de células em anel de sinete

Carcinoma indiferenciado

IV.1.6 Neoplasias neuroendócrinas

- ☐ Tumor neuroendócrino (NET)
  - ☐ NET G1 (carcinoide)
  - ☐ NET G2
- ☐ Carcinoma neuroendócrino (NEC)
  - ☐ NEC de grandes células
  - ☐ NEC de pequenas células
- ☐ Carcinoma misto adenoendócrino
- ☐ Tumor neuroendócrino (NET) produtor de serotonina, célula EC
- ☐ Carcinoide de células caliciformes (*goblet cell carcinoid*)
- ☐ NET produtores de PP/PYY e de peptídio glucagon-símile, células L
- ☐ Carcinoide tubular

IV.1.7 Tumores mesenquimais

- ☐ Leiomioma
- ☐ Lipoma
- ☐ Neuroma
- ☐ Sarcoma de Kaposi
- ☐ Leiomiossarcoma

IV.1.8 Linfomas

IV.1.9 Tumores secundários

V. Critérios diagnósticos para a classificação de neoplasias epiteliais glandulares do apêndice

Tabela 1 Critérios diagnósticos para a classificação de neoplasias epiteliais glandulares do apêndice.

Lesão	Características da lesão	Implantes peritoneais	Comentários
Adenoma	Lesões não invasivas confinadas ao apêndice	Nenhum, por definição	Inclui adenomas do tipo viloso, tubular, tubuloviloso, serrilhado e serrilhado séssil

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 656 22/10/13 2:13 PM

Tabela 1 Critérios diagnósticos para a classificação de neoplasias epiteliais glandulares do apêndice. (*continuação*)

Lesão	Características da lesão	Implantes peritoneais	Comentários
Neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice	Atipia de baixo grau lembrando adenoma Complexidade arquitetural mínima (viliforme, ondulada ou plana) Lago de mucina pode estar presente na parede	Material mucinoso volumoso e espesso, com baixa celularidade, doença confinada à superfície peritoneal (corresponde ao adenocarcinoma mucinoso de baixo grau na classificação de pseudomixoma peritoneal)	Tumor de potencial maligno incerto pode ser incluído nesta categoria
Adenocarcinoma invasivo	Presença de qualquer dos a seguir: Invasão destrutiva da parede do apêndice Atipia de alto grau Proliferação epitelial complexa	Moderada ou alta celularidade Estroma desmoplásico	Metástases em linfonodo, fígado ou pulmão podem estar presentes

VI. Classificação das neoplasias mucinosas do apêndice

Tabela 2 Classificação das neoplasias mucinosas do apêndice.

Neoplasia	Classificação TNM	Arquitetura	Aspectos celulares	Mucina intracitoplasmática
Neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice (NMBGA)	Mucinosa, baixo grau	Vilosa, serrilhada ou ondulada, quase sempre lembrando adenoma Atrofia e fibrose da submucosa e muscular própria, sem desmoplasia Mitoses são raras	Células neoplásicas em camada única (colunar, cuboidal ou achatada) Núcleos pequenos e regulares com displasia de baixo grau	Grandes vacúolos de mucina (comuns em células colunares, comprimindo o núcleo em direção à base da célula)

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 657 22/10/13 2:13 PM

Tabela 2 Classificação das neoplasias mucinosas do apêndice. (*continuação*)

Neoplasia	Classificação TNM	Arquitetura	Aspectos celulares	Mucina intracitoplasmática
Adenocarcinoma mucinoso	Mucinosa, alto grau	Padrão invasivo com estroma desmoplásico Neoplasia mucinosa luminal residual lembrando NMBGA pode ser observada Mitoses são comuns e podem ser atípicas	Displasia de alto grau (pelo menos focalmente)	Variável Células em anel de sinete podem estar presentes

* Nota: O uso das expressões "displasia de baixo grau" e "displasia de alto grau" é semelhante ao empregado em lesões do intestino grosso.

VII. Estadiamento anatomopatológico (TNM) dos carcinomas do apêndice

T – Tumor primário

- ☐ TX – Tumor primário não avaliável
- ☐ T0 – Sem evidência do tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma *in situ*: neoplasia intraepitelial ou invasão da lâmina própria
- ☐ T1 – O tumor invade a submucosa
- ☐ T2 – O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ T3 – O tumor invade a subserosa ou o mesoapêndice
- ☐ T4 – O tumor perfura o peritônio visceral, incluindo tumor mucinoso peritoneal no quadrante inferior direito e/ou invasão direta de outros órgãos ou estruturas
  - ☐ T4a – O tumor perfura o peritônio visceral, incluindo tumor mucinoso peritoneal no quadrante inferior direito
  - ☐ T4b – O tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas (especificar) _____

N – Linfonodos regionais

- ☐ NX – Linfonodos regionais não avaliáveis
- ☐ N0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ N1 – Metástases em 1 a 3 linfonodos regionais
- ☐ N2 – Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais

-Manual de Laudos.indb 658 22/10/13 2:13 PM

M – Metástases a distância

- ☐ M0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ M1 – Metástases a distância
  - ☐ M1a – Metástases intraperitoneais além do quadrante inferior direito, incluindo pseudomixoma peritoneal
  - ☐ M1b – Metástases não peritoneais

VIII. Graduação histopatológica dos carcinomas do apêndice

Tabela 3 Graduação histopatológica dos carcinomas do apêndice.

Graduação histopatológica	Não mucinosos	Mucinosos	Formação glandular (tipo intestinal)
G1	Bem diferenciado	Mucinoso de baixo grau	> 95%
G2	Moderadamente diferenciado	Mucinoso de alto grau	50 a 95%
G3	Pouco diferenciado	Mucinoso de alto grau ou anel de sinete	5 a 50%
G4	Indiferenciado	Alto grau	< 5%

IX. Grupo prognóstico

Tabela 4 Grupo prognóstico dos carcinomas do apêndice.

Estádio	T	N	M	Graduação histopatológica
0	Tis	N0	M0	
I	T1, T2	N0	M0	
IIA	T3	N0	M0	
IIB	T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	
IIIA	T1, T2	N1	M0	
IIIB	T3, T4	N1	M0	
IIIC	Qualquer T	N2	M0	
IVA	Qualquer T	N0	M1a	G1

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 659 22/10/13 2:13 PM

Tabela 4 Grupo prognóstico dos carcinomas do apêndice. (*continuação*)

Estádio	T	N	M	G
IVB	Qualquer T	N0	M1a	G2, G3
	Qualquer T	N1, N2	M1a	Qualquer G
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer G

X. Extensão microscópica da neoplasia

- ☐ Não avaliável
- ☐ Sem evidências de tumor primário
- ☐ Carcinoma intraepitelial (sem invasão)
- ☐ Carcinoma intramucoso (invasão da lâmina própria)
- ☐ Invasão da submucosa
- ☐ Invasão da camada muscular própria
- ☐ Invasão de toda a camada muscular própria com envolvimento da subserosa ou mesoapêndice, mas sem extensão na superfície serosa
- ☐ O tumor penetra a serosa (peritônio visceral)
- ☐ O tumor infiltra estruturas adjacentes (especificar) _____
- ☐ O tumor penetra a superfície do peritônio visceral (serosa) e infiltra estruturas adjacentes (especificar) _____

X.1 Invasão angiolinfática

☐ Não identificada ☐ Presente

X.2 Nódulo-satélite peritumoral

☐ Não identificado ☐ Presente

X.3 Invasão perineural

☐ Não identificada ☐ Presente

XI. Margens cirúrgicas

XI.1 Apendicectomia

- ☐ Margem cirúrgica proximal*
  - ☐ Livre de neoplasia
  - ☐ Comprometida pela neoplasia
  - ☐ Presença ou ausência de adenoma na margem proximal (especificar o grau de displasia) _____

-Manual de Laudos.indb 660 22/10/13 2:13 PM

☐ Margem mesentérica (radial)*
  ☐ Não aplicável (espécime de apendicectomia)
  ☐ Livre de neoplasia
  ☐ Comprometida pela neoplasia

XI.2 Apendicectomia + colectomia direita

☐ Margem ileal (proximal) livre ou comprometida pela neoplasia*
☐ Margem colônica (distal) livre ou comprometida pela neoplasia*
☐ Margem mesentérica (radial) livre ou comprometida pela neoplasia*

* **Nota:** Referir a distância entre a neoplasia e a margem mais próxima (referir qual margem).

XII. Exame de congelação

☐ Não realizado
☐ Realizado
  ☐ Benigno
  ☐ Maligno
  ☐ Aguardar parafina

XIII. Diagnóstico final (exemplo)

Adenocarcinoma do apêndice cecal com as seguintes características: tipo de ressecção: apendicectomia. Localização do tumor: metade distal do apêndice. Tamanho (T): 2,5 cm. Tipo histológico: mucinoso. Grau histológico: 3 (pouco diferenciado). Infiltração neoplásica na parede: infiltração em toda a espessura da parede até a camada subserosa. Infiltração neoplásica angiolinfática: não detectada. Infiltração neoplásica perineural: não detectada. Nódulo-satélite peritumoral: não detectado. Margem cirúrgica proximal: livre de neoplasia. Margem cirúrgica mesentérica (radial): livre de neoplasia. Estadiamento patológico (pTNM): pT3. Achado anatomopatológico adicional: apendicite aguda.

Patologista responsável _____
Assinatura _____
CRM _____ Data _____/_____/_____

XIV. Comentários gerais

1. A distinção entre tumores da base do apêndice e tumores do ceco é embasada no exame macroscópico (localização da maior parte da massa tumoral) e/ou no encontro de lesão precursora ao exame microscópico, o que indica o provável sítio de origem.

-Manual de Laudos.indb 661 22/10/13 2:13 PM

2. Embora de valor prognóstico discutível na literatura, é recomendável especificar a topografia do tumor no apêndice (proximal ou distal), bem como o local de eventual perfuração (no local do tumor *versus* distante do tumor por apendicite secundária ou divertículo). Alguns estudos mostraram melhor prognóstico nas lesões da base do apêndice e pior prognóstico naquelas com perfuração no próprio sítio do tumor.
3. É recomendável a classificação da OMS para consistência nos laudos e sistemas de informação. Para o estadiamento TNM atual, é fundamental a distinção entre os adenocarcinomas mucinosos (mais de 50% de componente mucinoso) e os não mucinosos (adenocarcinomas tipo intestinal). A presença de dilatação cística não é considerada de valor prognóstico significativo, e a terminologia cistadenoma/cistadenocarcinoma tem valor meramente descritivo.
4. As neoplasias mucinosas de baixo grau com invasão mural (frequentemente de padrão expansivo, com lagos de muco na parede) ou disseminação peritoneal devem ser classificadas como carcinomas mucinosos de baixo grau. A presença ou ausência de células epiteliais mucinosas na mucina extra-apendicular deve ser claramente mencionada no laudo, pois este é o fator prognóstico mais crítico nas neoplasias mucinosas do apêndice. Os adenocarcinomas não mucinosos (tipo intestinal) têm aspecto mais infiltrativo/destrutivo, com desmoplasia associada, maior grau de atipia citológica e complexidade arquitetural.
5. Em apendicectomias simples, é recomendável a representação da margem proximal em corte transversal para avaliação de toda a circunferência da mucosa e da camada muscular.
6. Metástases em linfonodos regionais (linfonodos ileocólicos) são relativamente raras em adenocarcinomas do apêndice, porém indicam prognóstico adverso. É esperada a dissecção de pelo menos 12 linfonodos em um espécime com linfadenectomia regional.

XV. Pseudomixoma peritoneal – comentários

Tabela 5 Classificação do pseudomixoma peritoneal.

Grau	Classificação TNM	Arquitetura	Aspectos celulares	Mucina intracitoplasmática
Baixo grau	Mucinoso, baixo grau	Muco acelular ou com baixa celularidade (menos de 10% e podem ser escassas) Células formam tiras ou pequenas ilhas	Células em camada única ou algumas vezes com tufos papilíferos Núcleos pequenos e regulares com displasia de baixo grau Mitoses são raras	Variável

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 662 22/10/13 2:13 PM

Tabela 5 Classificação do pseudomixoma peritoneal. (*continuação*)

Grau	Classificação TNM	Arquitetura	Aspectos celulares	Mucina intracitoplasmática
Alto grau	Mucinoso, alto grau	Células formam tiras, pequenas ilhas ou estruturas cribriformes São numerosas e exibem extensa invasão dos órgãos subjacentes (estroma desmoplásico)	Displasia de alto grau (pelo menos focal) Mitoses são frequentes e podem ser atípicas	Variável Células em anel de sinete podem ser observadas

A expressão "pseudomixoma peritoneal" é empregada no quadro clínico em que o crescimento de células neoplásicas produtoras de mucina dentro da cavidade peritoneal produz acúmulo de muco, resultando em ascite gelatinosa. O apêndice é o sítio primário da maioria dos casos.

Na neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice (NMBGA), as células podem estar ausentes ou ser muito escassas dentro do material mucinoso. Ampla amostragem do material é importante para a detecção das células neoplásicas.

O pseudomixoma pode ocasionalmente ter origem em adenocarnomas mucinosos de outros órgãos, como cólon-reto, vesícula biliar, estômago, pâncreas, tuba uterina, úraco, pulmão e mama.

Dados recentes sugerem que o ovário seria o sítio primário somente em raras situações (quando o adenocarcinoma mucinoso do tipo intestinal se origina de um teratoma cístico maduro).

As lesões que dão origem ao pseudomixoma peritoneal podem ser classificadas como baixo grau ou alto grau. As expressões "carcinoma peritoneal mucinoso de baixo grau" e "carcinoma peritoneal mucinoso de alto grau" podem ser utilizadas como alternativas.

Geralmente, o pseudomixoma peritoneal de baixo grau está associado à NMBGA, enquanto a doença de alto grau está associada ao adenocarcinoma mucinoso, embora casos discordantes possam ocorrer.

A expressão "adenomucinose peritoneal disseminada", utilizada para pseudomixoma peritoneal de baixo grau originado de NMBGA, deve ser abandonada, uma vez que lesões de baixo e alto graus representam um espectro contínuo.

-Manual de Laudos.indb 663 22/10/13 2:13 PM

Bibliografia

Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. Am J Surg Pathol 2006; 30(5):551-9.

Carr NJ, Sobin LH. Adenocarcinoma of the appendix. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumours of the digestive system. Geneva: WHO, 2010.

Carr NJ, Emory TS, Sobin LH. Epithelial neoplasms of the appendix. In: Odze RD, Goldblum JR (eds.). Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2009.

Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix: a clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. Cancer 1995; 75:757-68.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the appendix. 2012. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Appendix_12protocol_3200.pdf ; acessado em: 23 de março de 2013.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2009.

Misdraji J, Oliva E, Goldblum JR, Lauwers GY, Compton CC. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinomas of the appendix. Arch Pathol Lab Med 2006; 130(10)1433-9.

Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. Am J Surg Pathol 2003; 27(8):1089-103.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7. ed. New York: Wiley-Blackwell, 2009.

-Manual de Laudos.indb 664 22/10/13 2:13 PM

40

TUMORES NEUROENDÓCRINOS (TNE) DO TRATO GASTROENTEROPANCREÁTICO

Ricardo Artigiani Neto
Ívison Xavier Duarte
Carlos Eduardo Bacchi

TNE GÁSTRICO

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C16 Estômago
C16.1 Fundo
C16.2 Corpo
C16.3 Antro
C16.4 Piloro

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados endoscópicos

-Manual de Laudos.indb 665 22/10/13 2:13 PM

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Estômago
- ☐ Porção do estômago
  - ☐ Corpo gástrico
  - ☐ Antro gástrico
  - ☐ Não especificado
- ☐ Esôfago distal
- ☐ Duodeno proximal
- ☐ Outro (especificar)_____
- ☐ Não referido

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Ressecção endoscópica
- ☐ Gastrectomia parcial, proximal
- ☐ Gastrectomia parcial, distal
- ☐ Outro (especificar)_____
- ☐ Não referido

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina

IV.2 Dimensões do espécime: medidas _____ × _____ × _____ **cm**

IV.3 Localização do tumor

- ☐ Cárdia
- ☐ Corpo
- ☐ Fundo
- ☐ Antro
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referida

IV.4 Tamanho do tumor _____ × _____ × _____ **cm**

IV.5 Quantidade de tumores

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal (especificar número de tumores) _____
- ☐ Indefinida

-Manual de Laudos.indb 666 22/10/13 2:13 PM

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico

- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Contagem mitótica _____/10 CGA

V.3 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Sem evidência do tumor primário
- ☐ O tumor infiltra a lâmina própria
- ☐ O tumor invade, mas não atravessa a camada muscular da mucosa
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade o tecido subseroso, sem acometimento de peritônio visceral
- ☐ O tumor acomete o peritônio visceral
- ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.4 Margens

- ☐ Livres [a menor distância do tumor à margem _____ é de _____ (cm ou mm)]
- ☐ Comprometidas (especificar o local) _____
- ☐ Proximal
- ☐ Distal
- ☐ Radial
- ☐ Profunda (ressecções endoscópicas)
- ☐ Mucosa (ressecções endoscópicas)

V.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.6 Invasão perineural e neural

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

-Manual de Laudos.indb 667 22/10/13 2:13 PM

V.7 Outros achados

- ☐ Gastrite atrófica
- ☐ Metaplasia intestinal na mucosa gástrica
- ☐ Displasia glandular na mucosa gástrica
- ☐ Hiperplasia neuroendócrina
- ☐ Ausência de células parietais
- ☐ Necrose tumoral
- ☐ Outro (especificar)_____

V.8 Linfonodos regionais

- ☐ Não avaliados
- ☐ Número de linfonodos avaliados _____
- ☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de estômago (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

- ☐ m (múltiplos focos primários)
- ☐ r (recorrente)
- ☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ*/displasia (< 0,5 mm), confinado à mucosa
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria ou submucosa; ou é ≥ 0,5 cm e ≤ 1 cm
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria ou é > 1 cm
- ☐ pT3 – O tumor penetra a subserosa
- ☐ pT4 – O tumor invade o peritônio visceral ou as estruturas vizinhas

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ pMX – Não avaliadas
- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástase a distância

-Manual de Laudos.indb 668 22/10/13 2:13 PM

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Biópsia gástrica: tumor neuroendócrino, bem diferenciado, grau 1 (TNE G1; OMS, 2010); medindo 0,8 cm de diâmetro, único, localizado na mucosa do fundo gástrico, associado à gastrite crônica atrófica. Observa-se apenas uma figura de mitose em 10 campos de grande aumento analisados.

Invasão vascular ou perineural não detectada.

Realizado estudo imuno-histoquímico complementar (XXXX) com imunopositividade de marcadores neuroendócrinos em células neoplásicas (CD56, cromogranina ou sinaptofisina). A imunopositividade para Ki-67 foi inferior a 2% das células.

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Classificação dos TNE gástricos (Enets)

Os TNE gástricos são divididos em quatro tipos. Os tumores de tipo 1 e 2 geralmente são originados das células enterocromafins (ECL) gástricas e estão associados à hipergastrinemia, enquanto os de tipo 3 são raros e não associados a nenhuma patologia gástrica de base. Os de tipo 4 não são derivados das ECL, mas provenientes de outras células endócrinas do estômago, como aquelas que produzem serotonina e gastrina. São carcinomas neuroendócrinos de alto grau e tendem para um curso bastante agressivo (Tabela 1).

Tabela 1 Classificação dos TNE gástricos.

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
Porcentagem	70 a 85	Raro	15 a 20	Raro
Características	Frequentemente pequenos (< 1 cm); múltiplos em 65% dos casos	Frequentemente pequenos (< 1 a 2 cm); múltiplos	2 a 5 cm; único	Grande e único
Localização	Fundo	Fundo	Antro ou fundo	Qualquer porção do estômago
Patologias associadas	Gastrite crônica atrófica, anemia perniciosa	Síndrome de Zollinger-Ellison, NEM-I	Esporádico	Esporádico
Relação F:M	4:1	1:1	1:3	1:3
Metástases	Raras	10 a 30%	50 a 100%	Metástase comum
Prognóstico	Bom	Na maioria das vezes, bom	Pobre	Pobre

-Manual de Laudos.indb 669 22/10/13 2:13 PM

VIII.2 Classificação histológica (Enets e OMS)

1. Tumor neuroendócrino G1 (NET G1/carcinoide): contagem mitótica < 2/10 CGA e/ou índice de proliferação ≤ 2%.
2. Tumor neuroendócrino G2 (NET G2): contagem mitótica de 2 a 20/10 CGA e/ou índice de proliferação 3 a 20%.
3. Carcinoma neuroendócrino (NEC): contagem mitótica > 20/10 CGA e/ou índice de proliferação > 20%.

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

O estudo imuno-histoquímico não é necessário para o diagnóstico da maioria dos TNE gástricos. Em casos duvidosos, um painel que contenha cromogranina A e sinaptofisina costuma ser suficiente para o diagnóstico. Contudo, a estimativa do índice de proliferação através da imunomarcação com Ki-67 é mandatória para a adequada graduação histológica.

TNE DO INTESTINO DELGADO

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C17 Intestino delgado
C17.0 Duodeno
C17.1 Jejuno
C17.2 Íleo (exclui válvula ileocecal)

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados endoscópicos

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

☐ Duodeno
☐ Ampola de Vater
☐ Não referido
☐ Jejuno
☐ Íleo

-Manual de Laudos.indb 670 22/10/13 2:13 PM

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Ressecção endoscópica
- ☐ Ampulectomia
- ☐ Pancreaticoduodenectomia
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina

IV.2 Dimensões do espécime _____ × _____ × _____ **cm**

IV.3 Localização do tumor

- ☐ Duodeno
- ☐ Jejuno
- ☐ Ampola de Vater
- ☐ Íleo
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não referida

IV.4 Tamanho do tumor _____ × _____ × _____ **cm**

IV.5 Quantidade de tumores

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal (especificar número de tumores) _____
- ☐ Indefinida

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico

- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Contagem mitótica _____**/10 CGA**

-Manual de Laudos.indb 671 22/10/13 2:13 PM

V.3 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Intestino delgado
  - ☐ Não pode ser avaliada
  - ☐ Sem evidência do tumor primário
  - ☐ O tumor infiltra a lâmina própria
  - ☐ O tumor invade a submucosa
  - ☐ O tumor invade a camada muscular própria
  - ☐ O tumor invade o tecido subseroso, sem acometimento de peritônio visceral
  - ☐ O tumor acomete o peritônio visceral
  - ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas
- ☐ Ampola de Vater
  - ☐ Não pode ser avaliada
  - ☐ Sem evidência do tumor primário
  - ☐ O tumor limitado à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi
  - ☐ O tumor invade a parede duodenal
  - ☐ O tumor invade o pâncreas
  - ☐ O tumor invade as partes moles peripancreáticas
  - ☐ O tumor acomete o ducto biliar comum
  - ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.4 Margens

- ☐ Espécimes de ressecção de intestino delgado
  - ☐ Livres [a menor distância do tumor à margem _____ é de _____ (cm ou mm)]
  - ☐ Comprometidas (especificar o local)
    - ☐ Proximal
    - ☐ Distal
    - ☐ Radial
    - ☐ Profunda (ressecções endoscópicas)
    - ☐ Mucosa (ressecções endoscópicas)

V.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.6 Invasão perineural e neural

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

-Manual de Laudos.indb 672 22/10/13 2:13 PM

V.7 Linfonodos regionais

- ☐ Não avaliados
- ☐ Número de linfonodos avaliados _____
- ☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de intestino delgado (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

- ☐ m (múltiplos focos primários)
- ☐ r (recorrente)
- ☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria ou submucosa e é ≤ 1 cm
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria ou é > 1 cm
- ☐ pT3 – O tumor jejunal ou ileal penetra a subserosa; o tumor duodenal ou ampular invade o pâncreas ou o retroperitônio
- ☐ pT4 – O tumor invade o peritônio visceral ou as estruturas vizinhas

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ pMX – Não avaliada
- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástase a distância

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de duodenopancreatectomia: tumor neuroendócrino grau 1, bem diferenciado (TNE G1; OMS, 2010), medindo 1 cm de diâmetro, único, localizado em mucosa de intestino delgado (primeira porção duodenal), comprometendo mucosa e submucosa. Observam-se apenas duas figuras de mitose em 10 campos de grande aumento analisados.

Invasão vascular ou perineural não detectadas.

-Manual de Laudos.indb 673 22/10/13 2:13 PM

Realizado estudo imuno-histoquímico complementar (XXXX) com imunopositividade de marcadores neuroendócrinos em células neoplásicas (CD56, cromogranina ou sinaptofisina). A imunopositividade para Ki-67 foi inferior a 2% das células.

VIII. Considerações gerais

VIII.1 TNE de intestino delgado

Os TNE de duodeno correspondem a menos de 5% nos TNE gastrointestinais. Em sua maioria, são gastrinomas associados à síndrome de Zollinger-Ellison. Muitos estudos diferenciam o TNE da ampola de Vater porque há forte evidência de que eles diferem de outros TNE de duodeno do ponto de vista clínico e histopatológico. Os TNE ampulares são frequentemente associados com doença de von Recklinghausen e muitos mostram imunorreatividade para somatostatina, mas quase nunca com manifestação clínica da síndrome do somatostatinoma.

VIII.2 Classificação histológica (Enets e OMS)

Idem TNE gástrico (p. 674, itens VIII.2 e VIII.3).

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

Idem TNE gástrico (p. 674, itens VIII.2 e VIII.3).

TNE DO PÂNCREAS

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C25.0 Cabeça do pâncreas
C25.1 Corpo do pâncreas
C25.2 Cauda do pâncreas
C25.3 Cabeça do pâncreas
C25.4 Ilhotas de Langerhans (pâncreas endócrino)

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados de imagem

-Manual de Laudos.indb 674 22/10/13 2:13 PM

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Cabeça do pâncreas
- ☐ Corpo do pâncreas
- ☐ Cauda do pâncreas
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido
- ☐ Duodeno
- ☐ Estômago
- ☐ Ducto biliar comum

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Nodulectomia
- ☐ Pancreaticoduodenectomia (procedimento de Whipple)
- ☐ Pancreatectomia parcial
- ☐ Outro (especificar)_____
- ☐ Não referido

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina

IV.2 Dimensões do espécime _____ × _____ × _____ **cm**

IV.3 Localização do tumor

- ☐ Cabeça do pâncreas
- ☐ Processo uncinado
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não referida
- ☐ Corpo do pâncreas
- ☐ Cauda do pâncreas

IV.4 Tamanho do tumor_____ × _____ × _____ **cm**

IV.5 Quantidade de tumores

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal (especificar número de tumores) _____
- ☐ Indefinida

-Manual de Laudos.indb 675 22/10/13 2:13 PM

V. Exame microscópico

V.1 Grau

- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Contagem mitótica_____/10 CGA

V.3 Tipo funcional

- ☐ Não avaliado
- ☐ TNE pancreático, tipo funcional
- ☐ Produtor de insulina
- ☐ Produtor de glucagon
- ☐ Produtor de somatostatina
- ☐ Produtor de gastrina
- ☐ Produtor de peptídio vasoativo intestinal (VIP)
- ☐ Produtor de serotonina
- ☐ Outro (especificar) _____

V.4 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Sem evidência do tumor primário
- ☐ Tumor confinado ao pâncreas
- ☐ O tumor invade a ampola de Vater
- ☐ O tumor invade o ducto biliar comum
- ☐ O tumor invade a parede duodenal
- ☐ O tumor invade as partes moles peripancreáticas
- ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.5 Margens

- ☐ Livres [a menor distância do tumor à margem _____ é de _____ (cm ou mm)]
- ☐ Comprometidas (especificar o local) _____
  - ☐ Proximal
  - ☐ Distal
  - ☐ Margem de ressecção pancreática
  - ☐ Processo uncinado
  - ☐ Ducto biliar

-Manual de Laudos.indb 676 22/10/13 2:13 PM

V.6 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não avaliável

V.7 Invasão perineural e neural

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não avaliável

V.8 Linfonodos regionais

☐ Não avaliados

☐ Número de linfonodos avaliados _____

☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de pâncreas (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

☐ m (múltiplos focos primários)

☐ r (recorrente)

☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário

☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável

☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário

☐ pT1 – Tumor limitado ao pâncreas e é ≤ 2 cm

☐ pT2 – Tumor limitado ao pâncreas e é > 2 cm

☐ pT3 – O tumor se estende além do pâncreas, mas sem acometer o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior

☐ pT4 – O tumor acomete o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior

pN – Linfonodos regionais

☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados

☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina

☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

☐ pMX – Não avaliada

☐ pM0 – Ausência de metástases a distância

☐ pM1 – Metástase a distância

-Manual de Laudos.indb 677 22/10/13 2:13 PM

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de pancreaticoduodenectomia: tumor neuroendócrino grau 1 (TNE G1; OMS, 2010), único, localizado e confinado à cabeça do pâncreas, medindo 1,6 × 1,5 cm, apresentando duas figuras de mitose em 10 campos de grande aumento.

Ausência de invasão vascular (linfática e sanguínea) e perineural.

Margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico. Trata-se de tumor não funcionante, com estudo imuno-histoquímico complementar (XXXX) com imunopositividade de marcadores neuroendócrinos em células neoplásicas (CD56, cromogranina ou sinaptofisina). A imunopositividade para Ki-67 foi inferior a 2% das células.

VIII. Considerações gerais

VIII.1 TNE funcionantes

Dentre os TNE do pâncreas funcionantes, cerca de metade dos casos é distribuída entre os insulinomas e os gastrinomas. VIPomas respondem por cerca de 12% dos casos e os glucagonomas por apenas 5%. Somatostinomas são ainda mais raros. Entre 14 e 48% dos TNE do pâncreas são não funcionantes (Tabela 2).

VIII.2 Classificação histológica (Enets e OMS)

Idem TNE gástrico (p. 674, itens VIII.2 e VIII.3).

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

Tumores neuroendócrinos de baixo e alto grau tendem a apresentar expressões imunofenotípicas similares, mas, em geral, a intensidade de marcação é menor nos tumores de alto grau. Eles podem ser agrupados pelo hormônio secretado predominante (p. ex., somatostatina, gastrina), mas geralmente também coram com cromogranina A e sinaptofisina. Nos TNE funcionantes, em geral, há detecção imuno-histoquímica do peptídio secretado. O detalhe é que a pesquisa rotineira dos peptídios hormonais por imuno-histoquímica não tem sido adotada, uma vez que a situação de funcionante é determinada pela presença ou não das síndromes clínicas. Várias citoceratinas podem estar expressas em TNE do pâncreas, incluindo citoceratina 8, citoceratina 18 e CAM5.2. Citoceratinas 7 e 20 são negativas na maioria dos casos. A expressão de citoceratina 19 em TNE do pâncreas é tida como associada a pior prognóstico. CD56 e CD57 tendem a marcar mais intensamente tumores neuroendócrinos de alto grau do que os de baixo grau, em padrão membrana. Um detalhe é que o CD56 também é positivo em vários outros tumores, especialmente o tumor sólido pseudopapilífero, importante diagnóstico diferencial do TNE de pâncreas. Tu-

-Manual de Laudos.indb 678 22/10/13 2:13 PM

-Manual de Laudos.indb 679

Tabela 2 TNE funcionantes.

	Insulinoma	Gastrinoma	VIPoma	Glucagonoma	Somatostatina
Peptídio secretado	Insulina	Gastrina	Peptídio vasoativo intestinal (VIP)	Glucagon	Somatostatina
Localização mais comum	Pâncreas	Duodeno (2/3) Pâncreas (1/3)	Pâncreas	Pâncreas	Pâncreas
Quadro clínico	Confusão, sudorese, fraqueza e outros sintomas de hipoglicemia episódica	Úlcera péptica grave e diarreia	Síndrome de Verner-Morrison (diarreia aquosa profusa com hipocalemia grave) e acloridria	Dermatite (eritema migratório necrolítico), perda de peso, diabete melito, estomatite, fenômenos tromboembólicos	Colelitíase, perda de peso, diarreia e esteatorreia
Comportamento maligno	< 10%	40 a 70%	50 a 80%	70%	60%

22/10/13 2:13 PM

mores neuroendócrinos de alto grau também podem marcar para calcitonina, e lesões metastáticas podem ser confundidas como de origem tireoidiana. Expressão citoplasmática de CD10, em contraste com a marcação membrana, é mais comumente vista em tumores neuroendócrinos malignos do pâncreas.

TNE DE CÓLON E DE RETO

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C18 Cólon
C19 Junção retossigmoide
C20 Reto

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados colonoscópicos

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Intestino grosso
  - ☐ Ceco
  - ☐ Cólon ascendente
  - ☐ Cólon sigmoide
  - ☐ Cólon transverso
  - ☐ Cólon descendente
- ☐ Reto
- ☐ Ânus
- ☐ Íleo terminal
- ☐ Apêndice
- ☐ Outro (especificar) _____

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Hemicolectomia direita
- ☐ Retossigmoidectomia

-Manual de Laudos.indb 680 22/10/13 2:13 PM

☐ Colectomia total
☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

☐ A fresco ☐ Formalina

IV.2 Dimensões do espécime _____ × _____ × _____ **cm**

IV.3 Localização do tumor

☐ Intestino grosso (descriminar) _____
☐ Reto
☐ Outra (especificar) _____
☐ Não referida

IV.4 Tamanho do tumor_____ × _____ × _____ **cm**

IV.5 Quantidade de tumores

☐ Unifocal
☐ Multifocal (especificar número de tumores) _____
☐ Indefinida

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico

☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Contagem mitótica _____**/10 CGA**

V.3 Extensão microscópica do tumor

☐ Não pode ser avaliada
☐ Sem evidência do tumor primário
☐ O tumor infiltra a lâmina própria
☐ O tumor invade, mas não atravessa a camada muscular da mucosa
☐ O tumor invade a submucosa

-Manual de Laudos.indb 681 22/10/13 2:13 PM

☐ O tumor invade a camada muscular própria
☐ O tumor invade o tecido subseroso, sem acometimento de peritônio visceral
☐ O tumor acomete o peritônio visceral
☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.4 Margens

☐ Livres [a menor distância do tumor à margem _____ é de _____ (cm ou mm)]
☐ Comprometidas (especificar o local)_____
☐ Proximal ☐ Distal
☐ Radial

V.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

☐ Ausente ☐ Presente
☐ Não avaliável

V.6 Invasão perineural e neural

☐ Ausente ☐ Presente
☐ Não avaliável

V.7 Linfonodos regionais

☐ Não avaliados
☐ Número de linfonodos avaliados _____
☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de cólon e de reto (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

☐ m (múltiplos focos primários)
☐ r (recorrente)
☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário

☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável
☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário
☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria ou submucosa e é ≤ 2 cm
  ☐ pT1a – Tumor < 1 cm
  ☐ pT1b – Tumor de 1 a 2 cm
☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria ou é > 2 cm

-Manual de Laudos.indb 682 22/10/13 2:13 PM

☐ pT3 – O tumor penetra a subserosa, ou os tecidos pericólicos/perirretais não peritonializados
☐ pT4 – O tumor invade o peritônio visceral ou as estruturas vizinhas

pN – Linfonodos regionais

☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados
☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

☐ pMX – Não avaliadas
☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
☐ pM1 – Metástase a distância

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de colectomia direita: tumor neuroendócrino de grau (TNE G1; OMS, 2010), bem diferenciado, medindo 1 cm de diâmetro, único, localizado em mucosa de intestino delgado (primeira porção duodenal), comprometendo mucosa e submucosa. Observam-se apenas duas figuras de mitose em 10 campos de grande aumento analisados.

Invasão vascular ou perineural não detectadas.

Realizado estudo imuno-histoquímico complementar (XXXX) com imunopositividade de marcadores neuroendócrinos em células neoplásicas (CD56, cromogranina ou sinaptofisina). A imunopositividade para Ki-67 foi inferior a 2% das células.

VIII. Considerações gerais

VIII.1 TNE de cólon e de reto

TNE de reto são comuns e respondem por cerca de 25% dos TNE de trato gastrointestinal. Os TNE mitoticamente inativos e < 2 cm quase sempre apresentam comportamento clínico benigno. Os TNE de intestino grosso fora da região ileocecal e do reto são extremamente raros; a maioria desses tumores é grande e tem prognóstico pobre.

VIII.2 Classificação histológica (Enets e OMS)

Idem TNE gástrico (p. 674, itens VIII.2 e VIII.3).

-Manual de Laudos.indb 683 22/10/13 2:13 PM

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

Em acréscimo ao que já foi mencionado para os TNE em outros sítios, é importante ressaltar que os TNE de cólon distal e de reto muito frequentemente são negativos para cromogranina A. Os TNE do reto podem expressar PSA. O marcador NKX3.1 pode ser de maior utilidade nos casos em que houver necessidade de excluir metástase de adenocarcinoma prostático.

TNE DE APÊNDICE

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C18.1 Apêndice

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados colonoscópicos

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

☐ Apêndice
☐ Ceco
☐ Cólon direito
☐ Íleo terminal
☐ Outro (especificar)_____

III.2 Procedimento cirúrgico

☐ Apendicectomia
☐ Apendicectomia e colectomia direita
☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

☐ A fresco
☐ Formalina

-Manual de Laudos.indb 684 22/10/13 2:13 PM

IV.2 Dimensões do espécime _____ × _____ × _____ **cm**

IV.3 Localização do tumor

☐ Porção apical ☐ Porção média
☐ Porção proximal
☐ Outra (especificar) _____

IV.4 Tamanho do tumor _____ × _____ × _____ **cm**

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico

☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Contagem mitótica _____**/10 CGA**

V.3 Extensão microscópica do tumor

☐ Não pode ser avaliada
☐ Sem evidência do tumor primário
☐ O tumor infiltra a lâmina própria
☐ O tumor invade a submucosa
☐ O tumor invade a camada muscular própria
☐ O tumor invade o tecido subseroso, sem acometimento de peritônio visceral
☐ O tumor acomete o peritônio visceral
☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.4 Margens

☐ Livres [a menor distância do tumor à margem _____ é de _____ (cm ou mm)]
☐ Comprometidas (especificar o local) _____
  ☐ Proximal
  ☐ Mesentérica

V.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

☐ Ausente ☐ Presente
☐ Não avaliável

-Manual de Laudos.indb 685 22/10/13 2:13 PM

V.6 Invasão perineural e neural

☐ Ausente ☐ Presente

☐ Não avaliável

V.7 Linfonodos regionais

☐ Não avaliados

☐ Número de linfonodos avaliados _____

☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de apêndice (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

☐ m (múltiplos focos primários)

☐ r (recorrente)

☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário*

☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável

☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário

☐ pT1 – Tumor ≤ 2 cm

☐ pT1a – Tumor < 1 cm

☐ pT1b – Tumor de 1 a 2 cm

☐ pT2 – Tumor > 2 cm, mas ≤ 4 cm ou com extensão para o ceco

☐ pT3 – Tumor > 4 cm ou com extensão para o íleo

☐ pT4 – O tumor perfura o peritônio visceral ou invade as estruturas vizinhas

* **Nota:** O carcinoide de células caliciformes é classificado de acordo com o esquema de carcinoma.

pN – Linfonodos regionais

☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados

☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina

☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

☐ pMX – Não avaliadas

☐ pM0 – Ausência de metástases a distância

☐ pM1 – Metástase a distância

-Manual de Laudos.indb 686 22/10/13 2:13 PM

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de apendicectomia: tumor neuroendócrino grau 1 (TNE G1; OMS, 2010).

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Classificação histológica (Enets e OMS)

Idem TNE gástrico (p. 674, itens VIII.2 e VIII.3).

VIII.2 Estudo imuno-histoquímico

Idem TNE gástrico (p. 674, itens VIII.2 e VIII.3).

Bibliografia

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC, 2010.

Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. Clinics (São Paulo) 2011; 66(10):1671-5.

Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P et al.; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 2012; 95(2):98-119.

Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. Am J Surg Pathol 2010; 34(3):300-13.

Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas 2010; 39(6):707-12.

Washington MK, Tang LH, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK et al.; members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(2):176-80.

Washington MK, Tang LH, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK et al.; members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the small intestine and ampulla. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134(2):181-6.

Washington MK, Tang LH, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK et al.; members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(2):187-91.

-Manual de Laudos.indb 687 22/10/13 2:13 PM

41

CÂNCER DE ÂNUS

Thais Heinke
Gustavo Rubino de Azevedo Focchi
Ricardo Artigiani Neto

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C21.0 Ânus, SOE
C21.1 Canal anal
C21.2 Região cloacogênica
C21.8 Lesão de reto, ânus e canal anal

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Estudo citológico

☐ Não realizado
☐ Realizado. Diagnóstico _____
Data _____/_____/_____

II.2 Imunodepressão/supressão

☐ Sim ☐ Não

II.3 Estudo biomolecular (pesquisa para HPV)

☐ Não realizado
☐ Realizado (resultado) _____

II.4 Presença de lesão HPV induzida em outra topografia

☐ Não
☐ Sim (especificar local) _____

-Manual de Laudos.indb 688 22/10/13 2:13 PM

II.5 Relação sexual anal

☐ Sim ☐ Não

II.6 Tratamento prévio

☐ Não

☐ Sim (especificar) _____

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia incisional

☐ Excisão local ampla

☐ Ressecção abdominoperineal

☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Tamanho do espécime _____ × _____ × _____ **cm**

IV.2 Lesão

☐ Não identificável macroscopicamente

☐ Única

☐ Múltiplas (identificar margens, outras lesões e incluir separadamente)

Medidas _____ × _____ × _____ cm

Maior dimensão _____ cm

Padrão

☐ Ulcerada

☐ Plana

☐ Exofítica

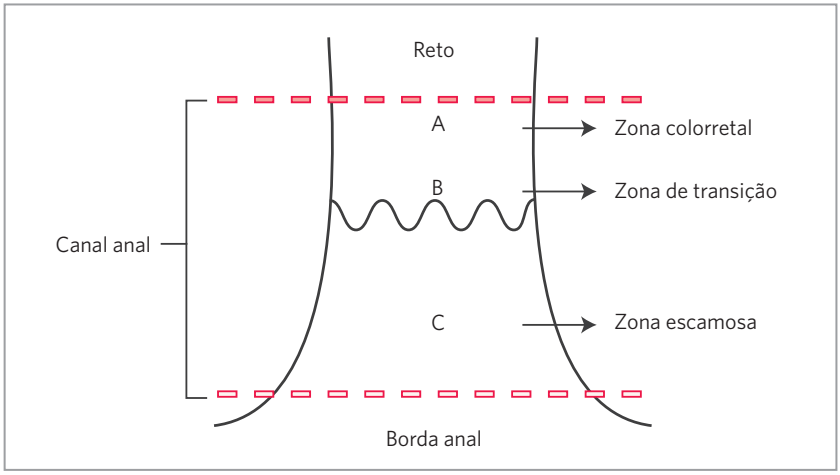
☐ Outro (especificar) _____

Localização (especificar) _____

Nota: O canal anal apresenta três zonas diferentes: zona colorretal, zona de transição (se estendendo a partir da linha pectínea proximalmente situada entre a mucosa de tipo colorretal ininterrupta acima e o epitélio escamoso ininterrupto abaixo, revestida por tipos epiteliais variados) e zona escamosa (se estendendo a partir da linha pectínea distalmente até a junção mucocutânea e destituída de apêndices cutâneos) (Figura 1). Tumores envolvendo a junção anorretal devem ser designados como cânceres retais quando o seu epicentro estiver localizado a mais de 2 cm proximalmente à linha pectínea, e como cânceres anais quando o seu epicentro estiver localizado a 2 cm ou menos proximalmente à linha.

-Manual de Laudos.indb 689 22/10/13 2:13 PM

Figura 1 Reto e canal anal.



IV.3 Linfonodos

☐ Não identificados macroscopicamente

☐ Presentes. Número _____

Medida do maior _____

Nota: A drenagem linfática depende da localização do tumor primário; tumores acima da linha denteada tendem a se disseminar em linfonodos anorretais, perirretais e paravertebrais, enquanto tumores abaixo da linha denteada tendem a se disseminar em linfonodos inguinais superficiais.

IV.4 Processamento macroscópico

Além dos procedimentos de rotina, é necessário:

- Localizar a lesão ao exame macroscópico e abrir longitudinalmente o espécime sem transfixar a lesão; pintar com o corante a margem circunferencial mais próxima ao tumor, bem como as margens distal e proximal.
- Fazer cortes que incluam o tumor em toda a sua profundidade, incluindo assim a representação da margem circunferencial (sempre que possível); incluir, ainda, fragmentos representativos das margens proximal e distal.
- Assegurar-se de incluir, sempre que possível, um fragmento no qual esteja representada a transição entre a lesão e a mucosa/pele macroscopicamente íntegra.
- Representar fragmentos de mucosa adjacentes à lesão.
- Identificar as margens como distal, proximal e circunferencial, pintando-as antes de coletar as amostras desses pontos.

-Manual de Laudos.indb 690 22/10/13 2:13 PM

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma espinocelular
- ☐ Adenocarcinoma
  - ☐ De tipo retal
  - ☐ De glândulas anais
  - ☐ Em fístula anorretal
- ☐ Carcinoma mucinoso
- ☐ Carcinoma de pequenas células
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Outro (especificar) _____

V.2 Grau histológico

- ☐ Não determinado
- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
- ☐ Grau 4 – Indiferenciado

V.3 Profundidade de invasão

- ☐ Carcinoma *in situ*
- ☐ Invasão de lâmina própria
- ☐ Invasão da *muscularis mucosae*
- ☐ Invasão da submucosa
- ☐ Invasão do músculo esfincteriano
- ☐ Invasão de pele perianal
- ☐ Profundidade de invasão _____ mm

V.4 Invasão vascular

- ☐ Detectada
  - ☐ Sanguínea
  - ☐ Linfática
- ☐ Não detectada

V.5 Invasão perineural

- ☐ Detectada
- ☐ Não detectada

-Manual de Laudos.indb 691 22/10/13 2:13 PM

V.6 Margens cirúrgicas

- ☐ Comprometida(s) pelo componente invasivo; especificar a margem (quando possível) _____
- ☐ Livres de neoplasia invasiva, distando a mais próxima _____ cm do componente invasivo
  - ☐ Presença do componente *in situ* da lesão na margem
  - ☐ Ausência do componente *in situ* da lesão na margem

V.7 Mucosa adjacente (especificar) _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de ressecção abdominoperineal de lesão anal com linfadenectomia:

- Carcinoma espinocelular invasivo bem diferenciado (grau 1), exofítico, medindo 1,7 × 1,3 × 0,9 cm, localizado em parede anterior da região mucosa de canal anal, infiltrando a camada submucosa.
- Profundidade de infiltração neoplásica: 6 mm.
- Invasão angiolinfática não detectada.
- Margens de ressecção circunferencial, distal e proximal livres de comprometimento neoplásico.
- Presença de neoplasia intraepitelial escamosa anal de alto grau adjacente à lesão, não comprometendo as margens cirúrgicas de ressecção.
- Ausência de metástase nos linfonodos regionais dissecados (0/6).
- Estadiamento patológico: pT1 pN0 pMx; estádio I.

VII. Comentários

VII.1 Classificação TNM dos carcinomas de canal anal

T – Tumor primário

- ☐ pTx – Não disponível
- ☐ pT0 – Não identificado
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ* (doença de Bowen, lesão intraepitelial escamosa de alto grau, neoplasia intraepitelial anal II a III)*
- ☐ pT1 – Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão**
- ☐ pT2 – Tumor > 2 cm e ≤ 5 cm em sua maior dimensão
- ☐ pT3 – Tumor > 5 cm em sua maior dimensão
- ☐ pT4 – Tumor de qualquer tamanho com invasão de órgãos adjacentes, como vagina, uretra e bexiga (invasão direta do tecido subcutâneo, da pele perianal e dos músculos esfincterianos não qualifica o tumor como pT4)

-Manual de Laudos.indb 692 22/10/13 2:13 PM

*** Nota 1:** A neoplasia intraepitelial anal de alto grau é considerada uma lesão precursora do carcinoma anal, podendo ser identificada por citologia, anuscopia de alta resolução e/ou biópsia.

**** Nota 2:** Há uma recomendação do Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated Lesions (The CAP-ASCCP LAST Project) de que a terminologia "carcinoma espinocelular superficialmente invasivo do canal anal" [*superficially invasive squamous cell carcinoma of the anal canal* (SISCCA)] seja utilizada quando a neoplasia apresentar profundidade de invasão ≤ a 3 mm a partir da membrana basal e ≤ 7 mm de extensão horizontal máxima, e tiver sido feita a ressecção completa da lesão.

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não disponíveis
- ☐ pN0 – Metástase linfonodal não identificada
- ☐ pN – Metástase em linfonodo(s) perirretal(is)
- ☐ pN2 – Metástase unilateral para linfonodo(s) ilíaco(s) interno(s) e/ou linfonodo(s) inguinal(is)
- ☐ pN3 – Metástase em linfonodo(s) perirretal(is) e inguinal(is) e/ou bilaterais para ilíacos internos e/ou inguinais

M – Metástase a distância

- ☐ M0 – Ausente
- ☐ M1 – Presente

VII.2 Estádios anatômicos/grupos prognósticos

Tabela 1 Estádios anatômicos/grupos prognósticos do câncer de ânus.

Grupo	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 693 22/10/13 2:13 PM

Tabela 1 Estádios anatômicos/grupos prognósticos do câncer de ânus. (*continuação*)

Grupo	T	N	M
IIIB	T4	N1	M0
	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Tumores da pele perianal e margem anal

Tumores originados na pele da região perianal e na margem anal (junção entre a mucosa escamosa e a pele) se comportam de maneira similar aos cânceres de outros sítios cutâneos e devem ser estadiados de acordo com os outros cânceres de pele das demais topografias.

No entanto, seguem algumas considerações gerais a respeito de algumas entidades morfológicas que podem apresentar peculiaridades da região anal:

- Doença de Bowen: é uma variante do carcinoma espinocelular *in situ*, raramente acomete a região perianal, geralmente no contexto de lesões genitais/perineais extensas.
- Condiloma acuminado: é uma lesão de aspecto papilomatoso, com efeito citopático viral abundante, frequentemente associado com a presença de HPV DNA de baixo risco, como os subtipos 6 e 11.
- Carcinoma verrucoso: tem aspecto verrucoso, com atipia citológica discreta, consistindo em uma variante extremamente bem diferenciada do carcinoma espinocelular. Tradicionalmente, apresenta comportamento biológico destrutivo local, podendo metastatizar muito excepcionalmente. No ânus, as terminologias "condiloma gigante (maligno)" ou "tumor de Buschke-Löwenstein" são consideradas sinônimos de carcinoma verrucoso.
- Doença de Paget: a doença de Paget primária (extramamária) de região anal é rara, podendo estar associada ao adenocarcinoma de reto. Pode, ainda, estar associada à extensão da doença de Paget perineal, especialmente em mulheres no climatério.
- Carcinomas espinocelulares da pele perianal e borda anal são raros, representando cerca de 15% dos cânceres anais.
- Melanomas: na região anal, frequentemente são polipoides, podendo ser confundidos com hemorroidas e em até um terço dos casos sendo amelanóticos, o que dificulta o diagnóstico.

-Manual de Laudos.indb 694 22/10/13 2:13 PM

VIII.2 Estudo imuno-histoquímico

Carcinomas espinocelulares de canal anal são mais frequentes, representando cerca de 75 a 80% dos tumores malignos anais. Embora representem neoplasias raras, há evidência de que sua incidência esteja aumentando, particularmente entre homens homossexuais, imunodeprimidos/suprimidos e mulheres com doença multifocal HPV induzida em trato anogenital inferior. O estudo imuno-histoquímico geralmente não é necessário para diagnóstico histológico, exceto nos casos em que, por causa da pouca diferenciação, é necessário o diagnóstico diferencial com carcinomas neuroendócrinos, melanoma e linfoma. Nesses casos, marcadores neuroendócrinos (como cromogranina e sinaptofisina), marcadores de diferenciação melanocítica (como S100, HMB-45) e linfoides podem ser utilizados.

A realização de estudo imuno-histoquímico para p16 como marcador indireto de infecção por HPV de alto risco também pode ser útil.

Adenocarcinomas primários do canal anal são raros, podendo se originar em células mucossecretoras da região da linha pectínea ou do epitélio de revestimento dos ductos e glândulas anais; geralmente têm crescimento lento e se associam com fístulas e abscessos persistentes, no contexto da doença de Crohn, por exemplo. O diagnóstico diferencial principal é com a infiltração por cânceres de reto distal se estendendo ao ânus. A marcação imuno-histoquímica para CK7 e CK20 pode ser útil, pois enquanto os adenocarcinomas primários de canal anal são universalmente positivos para CK7, a maioria dos tumores retais é negativa para CK7 e positiva para CK20. Raramente, os adenocarcinomas primários de canal anal podem expressar CK20, especialmente quando houver mucina abundante.

VIII.3 Patologia molecular

O papel biológico crítico do papilomavírus humano (HPV) na carcinogênese das lesões anogenitais escamosas tem sido delineado há diversas décadas. A infecção por subtipo viral de baixo risco oncogênico (como os subtipos 6 e 11) usualmente cursa com uma infecção transitória, de morfologia tradicionalmente chamada displasia leve, grau 1 ou neoplasia intraepitelial de baixo grau. Já a infecção e a persistência da ação de um subtipo viral de alto risco oncogênico (dentre os quais se destacam os subtipos 16 e 18) podem gerar uma lesão pré-cancerosa, classicamente chamada de displasia moderada a acentuada ou neoplasia intraepitelial de alto grau. A identificação de DNA de HPV é de grande interesse em casos de carcinomas anais, posto que 90 a 93% dos carcinomas espinocelulares da região anal estão associados ao HPV, sobretudo os subtipos 16 e 18. A amplificação de c-myc também pode estar envolvida na carcinogênese anal, e estudos de hibridização molecular têm mostrado ganhos cromossômicos em 3q, 17 e 19 e perdas em 4p, 11q e 18q.

-Manual de Laudos.indb 695 22/10/13 2:13 PM

Bibliografia

Benson III AB, Arnoletti JP, Bekai-Saab T, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS et al. Anal carcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. NCCN guidelines Insights. JNCCN 2012; 10:449-54.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumors of the digestive system. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.

Darragh TM, Colgan TJ, Cox T, Heller DS, Henry MR, Luff RD et al.; members of Last Project Work Groups. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012; 136(10):1266-97.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC Cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E. Gastrointestinal and liver pathology. 2. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary duct, and pancreas. 2. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009.

Mills SE. Histology for pathologists. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

-Manual de Laudos.indb 696 22/10/13 2:13 PM

42

TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST)

Lisandro Ferreira Lopes
Ricardo Artigiani Neto
Carlos Eduardo Bacchi

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C15.0 e 15.9	Esôfago
C10.0 e 16.9	Estômago
C17.0, 17.2, 17.4 e 17.9	Intestino delgado
C18.0 e 18.9	Cólon
C19.9	Junção reto-segmoide
C20.9	Reto
C48.1	Peritônio: mesentério e omento
M-8936/0 GIST	Benigno
M-8936/1 GIST	Potencial maligno incerto
M-8936/3 GIST	Maligno

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ Tratamento pré-cirúrgico
  - ☐ Nenhum
  - ☐ Biópsia ou cirurgia prévias (detalhar) _____
  - ☐ Tratamento sistêmico (detalhar) _____
  - ☐ Desconhecido
- ☐ Portador de alguma enfermidade relacionada? (p. ex., neurofibromatose)
  - ☐ Sim (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 697 22/10/13 2:13 PM

☐ Não
☐ Informação desconhecida

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia por agulha
☐ Biópsia endoscópica
☐ Biópsia excisional
☐ Ressecção (especificar tipo) _____
☐ Ressecção de metástase
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não especificado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Biópsia

☐ Tamanho do espécime _____ × _____ × _____ cm
☐ Localização
☐ Tamanho do tumor
  ☐ Maior dimensão _____ cm
  ☐ Dimensões adicionais _____ cm
  ☐ Não pode ser determinado

IV.2 Ressecção

☐ Localização do tumor
☐ Tamanho do tumor
  ☐ Maior dimensão _____ cm
  ☐ Dimensões adicionais _____ cm
  ☐ Não pode ser determinado
☐ Focalidade do tumor
  ☐ Unifocal
  ☐ Multifocal (especificar número e tamanho dos tumores) _____

IV.3 Processamento macroscópico (ressecção)

- Representação histológica completa em tumores ≤ 5 cm (maior dimensão) ou pelo menos um corte por centímetro de tumor se > 5 cm.
- Identificar separadamente todas as margens cirúrgicas; registrar a distância do tumor da margem mais próxima.
- Representar a transição tumor-tecido não neoplásico adjacente.

-Manual de Laudos.indb 698 22/10/13 2:13 PM

- Linfonodos: representação completa com identificação topográfica.
- Representar os demais tecidos que acompanham a peça cirúrgica.

V. Exame microscópico

V.1 Subtipo celular

☐ Células fusiformes (fusocelular)
☐ Células epitelioides
☐ Misto
☐ Outro (especificar) _____

V.2 Índice mitótico _____ mitoses/50 campos de grande aumento (CGA)

V.3 Necrose

☐ Não identificada
☐ Presente (registrar extensão em %) _____
☐ Não pode ser determinada

V.4 Grau histológico

☐ GX – Grau não pode ser determinado
☐ G1 – Baixo grau; índice mitótico ≤ 5/50 CGA
☐ G2 – Alto grau; índice mitótico > 5/50 CGA

V.5 Risco

☐ Nenhum
☐ Muito baixo
☐ Baixo
☐ Não pode ser determinado
☐ Intermediário
☐ Alto
☐ Maligno/metastático

V.6 Margens cirúrgicas

☐ Livres de neoplasia
Distância entre o tumor e margem mais próxima _____ mm ou cm
☐ Comprometidas pela neoplasia (especificar) _____
☐ Não podem ser avaliadas

V.7 Linfonodos (se aplicável)

☐ Livres de neoplasia

-Manual de Laudos.indb 699 22/10/13 2:13 PM

☐ Comprometidos pela neoplasia: registrar número de linfonodos comprometidos e o número total de linfonodos identificados, bem como a sua topografia _____/_____

V.8 Estadiamento patológico pTNM

pT – Tumor primário

☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado
☐ pT0 – Sem evidências de tumor primário
☐ pT1 – Tumor ≤ 2 cm
☐ pT2 – Tumor > 2 cm e ≤ 5 cm
☐ pT3 – Tumor > 5 cm e ≤ 10 cm
☐ pT4 – Tumor medindo > 10 cm

pN – Linfonodos regionais

☐ Não aplicáveis
☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
☐ pN1 – Metástase em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

☐ Não aplicáveis
☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
☐ pM1 – Metástases a distância
Especificar topografia(s) _____

V.9 Achados patológicos adicionais (especificar) _____

V.10 Resultados de estudos auxiliares

☐ Estudo imuno-histoquímico
  ☐ KIT (CD117)
    ☐ Positivo
    ☐ Negativo
☐ Outros marcadores e resultados_____
☐ Não realizados
☐ Estudo molecular (pesquisa de mutações dos genes *KIT* e/ou *PDGFRA*)
  ☐ Resultado_____
  ☐ Não realizado

-Manual de Laudos.indb 700 22/10/13 2:13 PM

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de gastrectomia parcial: tumor estromal gastrointestinal (Gist) com as seguintes características:

- Localização: estômago, grande curvatura.
- Tamanho: 7,6 × 6,5 × 5 cm; unifocal.
- Subtipo celular: fusocelular.
- Índice mitótico: 12/50 CGA.
- Necrose presente em 10% da extensão tumoral.
- Grau histológico: alto grau; avaliação de risco: alto risco.
- Margens cirúrgicas livres de neoplasia, a mais próxima distando 2 cm do tumor.
- Linfonodos regionais livres de neoplasia: 0/10 (isolados da pequena e grande curvaturas).
- Estadiamento patológico pTNM: pT3, pN0.

VII. Considerações gerais

VII.1 Localização anatômica e invasão da mucosa

A localização anatômica é muito importante e afeta significativamente o prognóstico. O Gist de localização gástrica tem prognóstico mais favorável que os de localização intestinal. Os Gist extragastrointestinais, ou seja, os que se originam em omento, mesentério, pelve e retroperitônio, apresentam pior prognóstico. A invasão da mucosa é um fator prognóstico adverso em numerosos estudos.

VII.2 Graduação histológica e avaliação de risco de comportamento biológico agressivo

O sistema de graduação histológica está baseado integralmente no índice mitótico:

- Baixo grau: ≤ 5/50 CGA.
- Alto grau: > 5/50 CGA.

O Gist pode recorrer mesmo após muitos anos da ressecção inicial. Sendo assim, praticamente todo Gist deve ser considerado como potencialmente maligno. Desde 2002, quando foi realizada a conferência de consenso patrocinada pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, são adotados critérios para estratificação de risco, baseados principalmente na localização anatômica, tamanho do tumor e índice mitótico (Tabela 1). Como se pode notar, a localização anatômica influi como importante fator prognóstico: considerando-se tumores de tamanho e atividade mitótica semelhantes, os Gist de localização gástrica costumam apresentar melhor

-Manual de Laudos.indb 701 22/10/13 2:13 PM

-Manual de Laudos.indb 702

Tabela 1 Recomendações para a avaliação de risco em Gist.

Parâmetros tumorais		Risco de progressão da doença (%)			
Contagem de mitoses	Tamanho (cm)	Gástrico	Duodenal	Jejuno/íleo	Reto
≤ 5/50 CGA	≤ 2	Nenhum (0)	Nenhum (0)	Nenhum (0)	Nenhum (0)
	> 2 a ≤ 5	Muito baixo (1,9%)	Baixo (8,3%)	Baixo (4,3%)	Baixo (8,5%)
	> 5 a ≤ 10	Baixo (3,6%)	Dados insuficientes	Moderado (24%)	Dados insuficientes
	> 10	Moderado (10%)	Alto (34%)	Alto (52%)	Alto (57%)
> 5/50 CGA	≤ 2	Nenhum	Dados insuficientes	Alto	Alto (54%)
	> 2 a ≤ 5	Moderado (16%)	Alto (50%)	Alto (73%)	Alto (52%)
	> 5 a ≤ 10	Alto (55%)	Dados insuficientes	Alto (85%)	Dados insuficientes
	> 10	Alto (86%)	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (71%)

22/10/13 2:13 PM

prognóstico, se comparados com os de localização intestinal. Para aqueles com localização anatômica não listada na tabela, como esôfago, mesentério e peritônio, recomenda-se considerar os critérios aplicados a jejuno/íleo. Para se avaliar o índice mitótico em Gist, a área total analisada deverá ser de 5 mm^2. Utilizando-se microscópios antigos, 50 CGA equivalem a 5 mm^2. Em microscópios mais modernos, com lentes amplas de 40x, exigem-se 20 CGA para alcançar a área de 5 mm^2.

VII.3 Metástases

Os Gist metastatizam principalmente para fígado e peritônio, podendo se apresentar com doença intra-abdominal disseminada. É extremamente rara a ocorrência de metástases de Gist em linfonodos. Assim, a linfadenectomia não é rotineiramente realizada em ressecções cirúrgicas de Gist. Outros sítios incomuns de metástases são os pulmões e ossos.

VII.4 Imuno-histoquímica

Em razão do advento da terapêutica específica com inibidores de tirosino-quinase, incluindo principalmente o mesilato de imatinibe, torna-se imperativo distinguir o Gist de outras neoplasias mesenquimais do trato gastrointestinal, como leiomioma, leiomiossarcoma, schwannoma e fibromatose/tumor desmoide. Cerca de 95% dos Gist são positivos para KIT (CD117). Os casos negativos para KIT geralmente correspondem a Gist gástricos ou extragastrointestinais que apresentam mutação do *PDGFRA*. Em casos de Gist KIT-negativos à imuno-histoquímica, recomenda-se a pesquisa de expressão de DOG1. Essa proteína, cuja expressão independe do *status* mutacional do Gist, é expressa em mais de 75% dos casos de Gist KIT-negativos. Cerca de 70% dos casos são positivos para CD34, 30 a 40% para actina de músculo liso, 5% para proteína S-100 (geralmente focal), 5% para desmina (geralmente focal) e 1 a 2% para citoceratina (geralmente focal).

VII.5 Análise molecular

A análise molecular (pesquisa de mutações) pode ser facilmente realizada em material fixado em formalina e incluído em parafina. Os Gist apresentam, na maioria dos casos, mutações ativadoras envolvendo os genes *KIT* (85%) ou *PDGFRA* (10%). Cerca de 5 a 10% dos casos são considerados selvagens, ou seja, não mostram mutações em *KIT* e *PDGFRA*. Mutações em *KIT* envolvem os éxons 11 (67%), 9 (18%), 13 (1 a 2%) e 17 (1 a 2%); mutações no *PDGFRA* podem ser encontradas nos éxons 18 (4%), 12 (< 1%) e 14 (< 1%). Os critérios para indicação de análise molecular em Gist são:

-Manual de Laudos.indb 703 22/10/13 2:13 PM

- Confirmação diagnóstica nos casos negativos para os marcadores imuno-histoquímicos (KIT/CD117 e DOG1).
- Predição de resposta terapêutica aos inibidores de tirosino-quinase, uma vez que a sensibilidade à terapia-alvo está relacionada à mutação detectada.
- Triagem de pacientes para ensaios clínicos.

VII.6 Legislação

Em setembro de 2002, o Diário Oficial da União n. 182 publicou a Portaria n. 1.655, do Ministério da Saúde, que torna obrigatório o exame imuno-histoquímico para o tratamento-alvo de Gist, sendo necessário resultado positivo para KIT (CD117).

Bibliografia

Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H et al.; NCCN Task Force. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (Gist): update of the NCCN clinic practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5(Suppl2):S1-29; quiz S30.

Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 2002; 33:459-65.

Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 2003; 21:4342-9.

Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain-offunction mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279:577-80.

Laurini JA, Carter JE. Gastrointestinal stromal tumors: a review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2010; 134:134-41.

Lopes LF, Ojopi EB, Bacchi CE. Gastrointestinal stromal tumor in Brazil: clinicopathology, immunohistochemistry, and molecular genetics of 513 cases. Pathol Int 2008; 58:344-52.

Lopes LF, Bacchi CE. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (Gist). J Cell Mol Med 2010; 14:42-50.

Lopes LF, West RB, Bacchi LM, van de Rijn M, Bacchi CE. DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (Gist): comparison between 2 different antibodies. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2010; 18:333-7.

Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 1999; 30:1213.

Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006; 23:70-83.

-Manual de Laudos.indb 704 22/10/13 2:13 PM

43

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Venâncio Avancini Ferreira Alves
Valéria Pereira Lanzoni

Este protocolo tem por principal objetivo orientar o procedimento de macroscopia das peças cirúrgicas oncológicas contendo carcinoma hepatocelular. Adicionalmente, são apresentados aspectos importantes para o preparo do laudo anatomopatológico dos espécimes cirúrgicos.

I. Dados clínicos

- ☐ Hepatite C
- ☐ Hepatite B
- ☐ Doença hepática alcoólica
- ☐ Doença hepática gordurosa não alcoólica
- ☐ Hemocromatose hereditária
- ☐ Cirrose
- ☐ Outros (especificar) _____
- ☐ Desconhecidos
- ☐ Tratamento prévio dos nódulos _____

II. Dados de imagem

- ☐ Exame(s) radiológico(s) realizado(s) _____
- ☐ Características e localização do(s) nódulo(s) _____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia
- ☐ Nodulectomia

-Manual de Laudos.indb 705 22/10/13 2:13 PM

- ☐ Hepatectomia parcial
  - ☐ Lobectomia (direita, esquerda, com ou sem ampliação) _____
  - ☐ Segmentectomia (citar os segmentos) _____
- ☐ Hepatectomia total (explante hepático)
- ☐ Outro tipo (especificar) _____
- ☐ Não especificado
- ☐ Linfadenectomia (especificar) _____

IV. Avaliação macroscópica

Peso da peça cirúrgica _____ g

Medidas do espécime_____ × _____ × _____ cm

IV.1 Superfície externa

- ☐ Aspecto (lisa, com aderências, multinodular, etc.)_____
- ☐ Coloração _____
- ☐ Protrusão externa focal (se determinada por algum nódulo) _____
- ☐ Extensão neoplásica visualizada fora da cápsula de Glisson _____
- ☐ Presença de algum fragmento aderido de órgão vizinho_____
- ☐ Outras alterações (especificar) _____

Nota: Quando houver nódulo subcapsular com suspeita de infiltração neoplásica externamente à cápsula de Glisson, recomenda-se pintar o local correspondente com tinta nanquim (avaliação da margem radial).

IV.2 Margem cruenta de ressecção cirúrgica (do parênquima ou outra)

- ☐ Livre (distância da margem mais próxima) _____ cm
- ☐ Comprometida pela neoplasia
- ☐ Não avaliável

IV.3 Invasão vascular macroscópica

- ☐ Acometimento de veia porta ou tributária maior
- ☐ Acometimento de tributária maior de veias hepáticas
- ☐ Outros vasos (especificar) _____
- ☐ Não detectada infiltração vascular macroscópica
- ☐ Outras alterações vasculares (especificar) _____

IV.4 Vesícula biliar

- ☐ Não identificada na peça cirúrgica
- ☐ Medidas _____ × _____ × _____ cm

-Manual de Laudos.indb 706 22/10/13 2:13 PM

☐ Características macroscópicas
☐ Acometida pela neoplasia
☐ Livre de infiltração neoplásica

IV.5 Crescimento tumoral intraductal em vias biliares grandes*

☐ Presente (local e margem) _____
☐ Ausente
☐ Não avaliável
☐ Outras alterações ductais (especificar) _____

* **Nota:** Este achado é pouco frequente. Se possível, documentar fotograficamente.

IV.6 Linfonodos

☐ Não visualizados no espécime principal ou nos frascos enviados à parte
☐ Presentes (quantidade, localização e tamanho) _____
☐ Acometidos macroscopicamente (quantidade) _____

IV.7 Características do(s) nódulo(s)

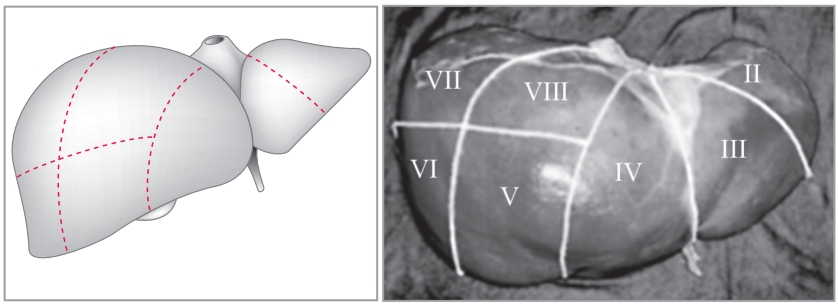
☐ Nódulo solitário (unifocal)
☐ Múltiplo (corresponde a nódulos-satélite, nódulos multifocais ou metástases intra-hepáticas)
☐ Localização _____
☐ Tamanho (no maior eixo) _____ cm
☐ Tipo macroscópico (ver a seguir)
  ☐ Nodular (descrever o aspecto: bem delimitado, margens indistintas, limites irregulares, presença de área de crescimento extranodular, aspecto multinodular confluente)_____
  ☐ Grande massa dominante (tipo "massivo")
  ☐ Padrão difuso (cirrótico-mimético)
  ☐ Pedunculado
☐ Características macroscópicas dos nódulos, como coloração, cápsula (se presente), necrose (especialmente se tratado antes), outros achados (hemorragia, aspecto de "nódulo em nódulo", etc.) _____
☐ Nódulos-satélite (caso existam, descrever o aspecto) _____

IV.8 Aspecto do parênquima hepático não tumoral (Figura 1)

☐ Cirrose (padrão)_____
☐ Fígado com septos, não cirrótico
☐ Fígado sem alterações macroscópicas significativas

-Manual de Laudos.indb 707 22/10/13 2:13 PM

Figura 1 Parênquima hepático não tumoral.



Fonte: Triviño e Abid, 2003.

☐ Coloração _____

☐ Presença de macronódulos que se destacam (tamanho, local, características)

_____

☐ Achados relevantes (cistos, atrofia, fibrose irregular, etc.) _____

☐ Estruturas do hilo hepático (preservadas, trombose, etc.) _____

V. Avaliação microscópica

V.1 Tipo histológico

☐ Carcinoma hepatocelular (clássico)

☐ Carcinoma hepatocelular fibrolamelar

☐ Carcinoma indiferenciado

☐ Carcinoma hepatocelular esquirroso

☐ Carcinoma sarcomatoide

☐ Carcinoma hepatocelular tipo linfoepitelioma

☐ Carcinoma hepatocelular esteato-hepatítico

☐ Carcinoma hepatocelular-colangiocarcinoma combinado

☐ Outro (especificar) _____

☐ Carcinoma, tipo não pode ser determinado

Nota: Recomenda-se o uso da imunomarcação para CK19 no carcinoma hepatocelular (convencional), inclusive em amostras de biópsia por agulha, tanto como marcador de microinvasão do estroma no diferencial com nódulos displásicos como marcador adicional de pior prognóstico do carcinoma, juntamente com os achados morfológicos de microinvasão vascular e pouca diferenciação tumoral.

V.2 Grau histológico (WHO, 2010)

☐ Bem diferenciado

-Manual de Laudos.indb 708 22/10/13 2:13 PM

☐ Moderadamente diferenciado
☐ Pouco diferenciado
☐ Indiferenciado
☐ Outro (especificar) _____
☐ Não pode ser determinado
☐ Não aplicável

Nota: A graduação da WHO (2010), não é apresentada em detalhes, parecendo sobrepor-se à classificação de Edmondson-Steiner, que também varia de grau I a IV.

V.3 Esteatose em nódulo tumoral

☐ Ausente ☐ Presente (porcentagem) _____%

V.4 Necrose coagulativa (avaliação do tratamento prévio)

☐ Ausente ☐ Presente (porcentagem) _____%

V.5 Extensão neoplásica para a superfície externa da cápsula de Glisson

☐ Ausente ☐ Presente

V.6 Invasão vascular angiolinfática microscópica*

☐ Não detectada
☐ Presente
  ☐ Êmbolo tumoral em vaso de parede fina
  ☐ Êmbolo tumoral em vaso de parede muscularizada
  Distância do êmbolo tumoral até a borda do tumor _____ cm
☐ Indeterminada

*** Nota:** A presença de invasão em vasos de parede muscularizada ou em vasos distando mais de 1 cm da borda do tumor implica em pior prognóstico (Roayaie et al., 2009; Rodríquez-Perálvarez et al., 2013).

V.7 Infiltração perineural

☐ Não detectada
☐ Presente
☐ Indeterminada

V.8 Avaliação microscópica das margens cirúrgicas

☐ Livres
☐ Comprometida(s) (especificar) _____
☐ Não avaliável

-Manual de Laudos.indb 709 22/10/13 2:13 PM

V.9 Outros macronódulos*

- ☐ Macronódulos regenerativos
- ☐ Nódulo displásico de baixo grau
- ☐ Nódulo displásico de alto grau (tamanho, características) _____
- ☐ Outras alterações pré-neoplásicas (especificar) _____
- ☐ Outros nódulos (hemangioma, HNF, etc.) (especificar) _____

* **Nota:** Destaca-se a importância do relato do nódulo displásico de alto grau, como lesão precursora do carcinoma hepatocelular (ICGHN, 2009).

V.10 Parênquima não tumoral

- ☐ Diagnóstico da doença hepática de base (hepatites virais, esteato-hepatite alcoólica ou não alcoólica, hemocromatose hereditária, etc.) _____
- ☐ Estadiamento da alteração estrutural/fibrose (F0 = nl; F4 = cirrose) _____
- ☐ Achados microscópicos relevantes relacionados à doença hepática _____
- ☐ Ausência de alterações histológicas significativas
- ☐ Alterações secundárias à compressão pelos nódulos expansivos
- ☐ Outros achados (esteatose, siderose, tromboses, lesões associadas, etc.) ____

V.11 Linfonodos

- ☐ Nenhum linfonodo encontrado
- ☐ Número de linfonodos examinados (especificar) _____
- ☐ Número de linfonodos não pode ser determinado (explicar)_____
- ☐ Número de linfonodos comprometidos (especificar) _____
- ☐ Número de linfonodos comprometidos não pode ser determinado (explicar) _

_____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de hepatectomia total (explante hepático):

- Carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado (grau II de Edmondson-Steiner), de padrões trabecular e pseudoglandular, com 3,2 cm de diâmetro e localizado no segmento V. Presença de nódulo-satélite de 0,8 cm, com o mesmo padrão morfológico.
- Carcinoma hepatocelular residual em nódulo de 2,5 cm, com 95% de necrose coagulativa (tratamento prévio), moderadamente diferenciado, de padrão trabecular, no segmento hepático VIII.
- Carcinoma hepatocelular bem diferenciado (grau I de Edmondson-Steiner), de padrão trabecular, com esteatose em 40%, localizado no segmento II e medindo 1,5 cm no maior eixo.

-Manual de Laudos.indb 710 22/10/13 2:13 PM

- Presença de invasão neoplásica (angiolinfática) em vaso de parede fina, peritumoral.
- Margens cirúrgicas livres.
- Estruturas do hilo hepático preservadas.
- Cirrose hepática, moderadamente ativa, em portador do VHC, com esteatose grau 1 e agregados linfoides. Presença de siderose grau 2 (predominantemente hepatocitária).

VII. Sistema de estadiamento patológico (pTNM)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor solitário sem invasão vascular
- ☐ pT2 – Tumor solitário com invasão vascular ou tumores múltiplos, nenhum maior do que 5 cm
  - ☐ pT3a – Tumores múltiplos, qualquer um maior que 5 cm
  - ☐ pT3b – Tumor único ou tumores múltiplos de qualquer tamanho envolvendo um ramo maior de veia porta ou de veias hepáticas
- ☐ pT4 – Tumor(es) com invasão direta de órgãos adjacentes que não a vesícula biliar ou com perfuração do peritônio visceral

pN – Linfonodos regionais*

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

* **Nota:** A linfadenectomia regional inclui os linfonodos hilares, frênicos inferiores, cavais e de ligamento hepatoduodenal. Considera-se o acometimento linfonodal distal a esses sítios um indício de metástase a distância.

pM – Metástases a distância

- ☐ pMX – Não aplicável
- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástases a distância (especificar o sítio) _____

-Manual de Laudos.indb 711 22/10/13 2:13 PM

Bibliografia

Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. Cancer 1954; 7:462-503.

International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis for early hepatocellular carcinoma: a report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Hepatology 2009; 49:658-64.

Kojiro M. Pathology of hepatocellular carcinoma. Oxford: Blackwell Publishing, 2006.

Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2009; 137:850-5.

Rodríquez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. Ann Surg Oncol 2013;20: 325-39.

Salomao M, Remotti H, Vaughan R, Siegel AB, Lefkowitch JH, Moreira RK. The steatohepatitic variant of hepatocellular carcinoma and its association with underlying steatohepatitis. Human Pathology 2012; 43:737-46.

Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7. ed. Wiley-Blackwell, 2009.

Triviño T, Abid SCV. Anatomia cirúrgica do fígado. Acta Cir Bras 2003; 18(5):407-14.

Theise ND, Curado MP, Franceschi S, Hytoroglou P et al. Hepatocellular carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC, 2010.

Van Malenstein HV, Komuta M, Verslype C, Vandecaveye V, Van Calster B, Topal B et al. Histology obtained by needle biopsy gives additional information on the prognosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology Res 2012; 42:990-8.

Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern III TJ, Bass NM, Feng S et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. Hepatology 2008; 48:819-27.

Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC et al.; members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. CAP protocol for the examination for specimens from patients with hepatocellular Carcinoma, 2011. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Hepatocell_12protocol_3100.pdf; acessado em: 19 de setembro de 2013.

-Manual de Laudos.indb 712 22/10/13 2:13 PM

44

NEOPLASIAS DA VESÍCULA BILIAR

Vera Lúcia Pannain
Ricardo Artigiani Neto

CÓDIGO DE TOPOGRAFIA

C23 Neoplasia maligna da vesícula biliar

I. Identificação

II. Resumo clínico

Importante saber:

- Icterícia obstrutiva.
- Febre (colangite).
- Ascite.
- Nível sérico de CA19-9.

III. Exame macroscópico

III.1 Obtido por

☐ Colecistectomia simples
☐ Cirurgia aberta ☐ Laparoscópica
☐ Colecistectomia radical (com hepatectomia e linfadenectomia)
☐ Outro procedimento (especificar) _____
☐ Não especificado

III.2 Condição do material (vesícula biliar)

☐ Enviada aberta

-Manual de Laudos.indb 713 22/10/13 2:13 PM

☐ Fechada
☐ Enviada fragmentada
☐ Outra (especificar) _____

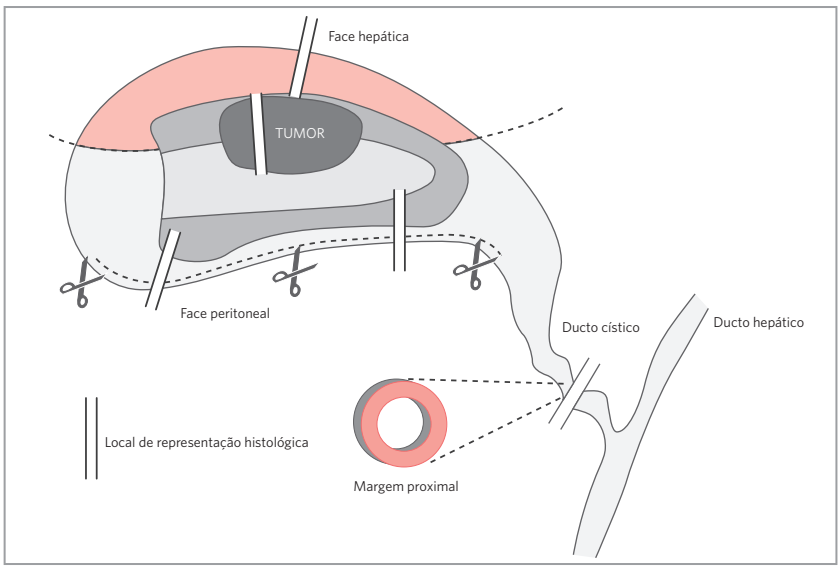
III.3 Cálculos

☐ Ausentes
☐ Presentes
Tipo (especificar) _____

III.4 Localização do tumor (Figura 1)

☐ Corpo
☐ Fundo
☐ Infundíbulo
☐ Não pode ser determinado
☐ Face hepática
☐ Face peritoneal
☐ Ducto cístico

Figura 1 Localização do tumor na vesícula biliar.



III.5 Configuração tumoral

☐ Exofítico
☐ Ulcerado
☐ Outra (especificar) _____
☐ Difusamente infiltrativo
☐ Plano

-Manual de Laudos.indb 714 22/10/13 2:13 PM

III.6 Extensão

- ☐ Limitado à parede
- ☐ Invasivo na face peritoneal
- ☐ Invasivo na face hepática
- ☐ Invasivo com infiltração do parênquima hepático
- ☐ Invasivo com infiltração de outros órgãos
- ☐ Presença de perfuração
- ☐ Presença de ascite

III.7 Multicentricidade

☐ Sim ☐ Não

III.8 Dimensões

- ☐ Maior dimensão _____ cm
- ☐ Dimensões adicionais _____ × _____ cm
- ☐ Não podem ser determinadas

III.9 Distância da margem cirúrgica de ressecção do ducto cístico _____ cm

IV. Processamento macroscópico

- Básico (não neoplásico): a abertura da peça deverá sempre ser realizada pela sua superfície serosa com a representação histológica de pelo menos três fragmentos: fundo, corpo e istmo.
- Se apresentar displasia epitelial ou carcinoma *in situ,* realizar cortes adicionais ou mesmo representação histológica completa.
- Tumores
  - Representação histológica completa ou de toda a espessura da parede.
  - Representação tumoral profunda (avaliar o comprometimento do parênquima hepático).
  - Margem profunda: representar com identificação tintorial (pintar com nanquim) separadamente a superfície hepática e/ou margem profunda.
  - Representar separadamente a margem cirúrgica do ducto cístico.
- Linfonodos: representação completa com identificação topográfica (ducto cístico, artéria hepática, veia porta, etc.)

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

-Manual de Laudos.indb 715 22/10/13 2:13 PM

Tabela 1 Classificação das neoplasias da vesícula biliar (WHO, 2010).

Tumores epiteliais
Lesões pré-malignas
Adenoma
Papilar
Tubular
Tubulopapilar
Neoplasia intraepitelial biliar, grau 3 (BilIN-3)
Neoplasia papilífera intracística (vesícula biliar) ou intraductal (ductos biliares) com neoplasia intraepitelial papilífera de grau leve ou moderado
Neoplasia papilífera intracística (vesícula biliar) ou intraductal (ductos biliares) com neoplasia intraepitelial papilífera de alto grau
Neoplasia mucinosa cística com neoplasia intraepitelial de graus leve e moderado
Neoplasia mucinosa cística com neoplasia intraepitelial de alto grau
Carcinoma
Adenocarcinoma
Adenocarcinoma tipo biliar
Adenocarcinoma tipo intestinal
Adenocarcinoma tipo foveolar
Adenocarcinoma tipo células claras
Adenocarcinoma tipo mucinoso
Adenocarcinoma tipo células em anel de sinete
Carcinoma adenoescamoso
Neoplasia papilífera intracística (vesícula biliar) ou intraductal (ductos biliares) com neoplasia intraepitelial papilífera com carcinoma invasivo associado
Neoplasia cística mucinosa com um carcinoma invasivo associado
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma indiferenciado
Neoplasias neuroendócrinas
Tumor neuroendócrino (NET)
NET G1 (carcinoide)
NET G2
Carcinoma neuroendócrino (NEC)
NEC de grandes células
NEC de pequenas células

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 716 22/10/13 2:13 PM

Tabela 1 Classificação das neoplasias da vesícula biliar (WHO, 2010). (*continuação*)

Tumores epiteliais
Carcinoma adenoendócrino misto
Carcinoide de células caliciformes
Carcinoide tubular
Tumores mesenquimais
Tumor de células granulares
Leiomioma
Sarcoma de Kaposi
Rabdomiossarcoma
Linfomas
Tumores secundários

V.2 Graduação histológica

Carcinoma epidermoide

- ☐ Gx – Não pode ser aplicado
- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ G4 – Indiferenciado

Adenocarcinoma

- ☐ Gx – Não pode ser aplicado
- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ G4 – Indiferenciado

Outros tipos histológicos: células em anel de sinete, células claras e papilífero; não são graduados.

V.3 Configuração tumoral

- ☐ Papilar
- ☐ Sólida/nodular
- ☐ Plana
- ☐ Infiltrativa
- ☐ Ulcerada
- ☐ Indeterminada
- ☐ Outra (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 717 22/10/13 2:13 PM

V.4 Nível de invasão tumoral

- ☐ Tumor primário não pode ser avaliado (Tx)
- ☐ Sem evidências de tumor (T0)
- ☐ *In situ* (Tis)
- ☐ Invasivo na lâmina própria (T1a)
- ☐ Invasivo até a camada muscular (T1b)
- ☐ Invasivo até o tecido conectivo subseroso (na face hepática sem invasão hepática) (T2)
- ☐ Ultrapassa a serosa e/ou invade diretamente o fígado e/ou outros órgãos e estruturas, como estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento e ductos biliares extra-hepáticos (T3)
- ☐ Infiltra a veia porta principal, a artéria hepática ou dois ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas (T4)

V.5 Margens cirúrgicas

- ☐ Livres de neoplasia, distância _____
- ☐ Comprometidas pela neoplasia

Nota: Duas margens são fundamentais: a margem de ressecção do ducto cístico e a circunferencial, principalmente, se o tumor estiver localizado na face hepática da vesícula biliar.

V.6 Carcinoma *in situ* associado

☐ Sim ☐ Não

V.7 Êmbolos neoplásicos intravasculares

☐ Sim ☐ Não

Nota: Invasão vascular: de acordo com a AJCC/UICC, a invasão vascular (linfática ou venosa) não afeta a categoria T, indicando extensão local do tumor, a menos que especificamente incluída na definição de uma categoria T.

V.8 Invasão perineural

☐ Sim ☐ Não

V.9 Linfonodos regionais

- ☐ Não podem ser avaliados (NX)
- ☐ Ausência de metástases (N0)
- ☐ Presença de metástases
  - ☐ Metástases em linfonodos adjacentes ao ducto cístico, ao ducto biliar comum, à artéria hepática ou à veia porta (N1)
    - ☐ Número e tamanho _____

-Manual de Laudos.indb 718 22/10/13 2:13 PM

- ☐ Metástases em linfonodos periaórticos, adjacentes à veia cava, à artéria mesentérica superior ou à artéria celíaca (N2)
  - ☐ Número e tamanho _____

V.10 Achados patológicos adicionais

- ☐ Inflamação/alterações regenerativas
  - ☐ Colecistite aguda
  - ☐ Colecistite crônica
- ☐ Displasia epitelial
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Alto grau
- ☐ Adenoma
  - ☐ Displasia epitelial de baixo grau
  - ☐ Displasia epitelial de alto grau
- ☐ Artefato de cauterização
- ☐ Calcificação difusa (vesícula "em porcelana")
- ☐ Metaplasia
  - ☐ Escamosa
  - ☐ Intestinal
  - ☐ Gástrica
- ☐ Outros (especificar) _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de colecistectomia aberta: adenocarcinoma bem diferenciado, invasivo, localizado na face hepática da vesícula biliar, comprometendo toda a espessura da parede até o tecido hepático. O tumor mede 3 × 2 cm e tem padrão de crescimento exofítico e ulcerado. Está localizado a 4 cm da margem cirúrgica do ducto cístico e 2 cm da margem cirúrgica hepática. Apresenta êmbolos neoplásicos intravasculares e infiltração perineural multifocal. O epitélio adjacente exibe carcinoma *in situ* e displasia epitelial de alto grau.

Margem cirúrgica do ducto cístico a 4 cm da neoplasia está livre de comprometimento neoplásico.

Margem cirúrgica hepática livre de comprometimento neoplásico.

Outros achados: colecistite crônica calculosa com cálculos de colesterol.

Linfonodos do ducto cístico: presença de metástases em todos os dois linfonodos dissecados (2/2).

Estadiamento patológico (TNM, 2010): pT3, pN1.

-Manual de Laudos.indb 719 22/10/13 2:13 PM

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento patológico (pTNM)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ*
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria ou a camada muscular
  - ☐ pT1a – O tumor invade a lâmina própria
  - ☐ pT1b – O tumor invade a camada muscular
- ☐ pT2 – O tumor invade os tecidos conectivos perimuscular, mas sem invasão através da serosa ou do fígado
- ☐ pT3 – O tumor perfura a serosa (peritônio visceral) e/ou diretamente invade o fígado e/ou um outro órgão adjacente ou estrutura, como estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento ou ductos biliares extra-hepáticos
- ☐ pT4 – O tumor invade a veia porta principal ou a artéria hepática ou múltiplos órgãos e estruturas extra-hepáticas

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Presença de metástases em linfonodos adjacentes ao ducto cístico, ao ducto biliar comum, à artéria hepática e/ou à veia porta
- ☐ pN2 – Presença de metástases em linfonodos nas cadeias periaórtica, pericava, artéria mesentérica superior e/ou linfonodos adjacentes à artéria celíaca

pM – Metástases a distância

- ☐ Não aplicável
- ☐ pM1 – Metástases a distância

Tabela 2 Estadiamento anatômico/grupos prognósticos das neoplasias da vesícula biliar.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 720 22/10/13 2:13 PM

Tabela 2 Estadiamento anatômico/grupos prognósticos das neoplasias da vesícula biliar. *(continuação)*

Estádio	T	N	M
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T1-3	N1	M0
IVa	T4	N0, N1	M0
IVb	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Considerações gerais

- 90% dos tumores malignos da vesícula biliar são adenocarcinomas, diagnosticados em estágios avançados com sobrevida inferior a 5% em 5 anos.
- 95% são associados à colecistite crônica.
- Embora macroscopicamente inocente, a vesícula "em porcelana" (resultado da calcificação da parede por inflamação crônica) está associada a maior incidência de carcinomas.

Nota: Em pelo menos 50% dos casos, o diagnóstico é realizado em peças cirúrgicas provenientes de colecistectomias simples associadas a cálculos biliares.

Bibliografia

Albores-Saavedra J, Adsay NV, Craeford JM et al. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic biles ducts. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. (eds.). WHO Classification of tumours of the digestive system. Geneva: WHO, 2010.

Balachandran P, Agarwal S, Krishani N, Pandey CM, Kumar A, Sikora SS et al. Predictors of long term survival in patients with gallbladder cancer. J Gastrointest Surg 2006; 10(6):848-54.

De la Cruz J, Hidalgo LA, Feliu J, Muñiz R, Del Bas M, Suñol X. Estadio tumoral, factores pronósticos, histológicos y de supervivencia en adenocarcinoma de vesícula biliar. Rev Españ Cirugía 2005; 77:18-21.

Dixon E, Vollmer Jr CM, Sahajpal A, Cattral M, Grant D, Doig C et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer. Ann Surgery 2005; 241:385-94.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Lester SC (ed.) Manual of surgical pathology. 3. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.

-Manual de Laudos.indb 721 22/10/13 2:13 PM

Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncology 2003; 4:167-76.
Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumor. Nature Rev Cancer 2004; 4:695-706.

-Manual de Laudos.indb 722 22/10/13 2:13 PM

45

NEOPLASIAS DO PÂNCREAS

Cristiane Gobbo Cançado
Carlos Eduardo Bacchi

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C25 Neoplasia maligna do pâncreas
C25.0 Neoplasia maligna da cabeça do pâncreas
C25.1 Neoplasia maligna do corpo do pâncreas
C25.2 Neoplasia maligna da cauda do pâncreas
C25.3 Neoplasia maligna do canal pancreático
C25.4 Neoplasia maligna do pâncreas endócrino
C25.7 Neoplasia maligna de outras partes do pâncreas
C25.8 Neoplasia maligna do pâncreas com lesão invasiva
C25.9 Neoplasia maligna do pâncreas, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ Massa palpável
- ☐ Diabete melito
- ☐ Icterícia
- ☐ Úlceras digestivas
- ☐ Perda de peso
- ☐ Antecedente de pancreatite
- ☐ Diarreia
- ☐ Outros tumores endócrinos

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional (enucleação)
- ☐ Duodenopancreatectomia (cirurgia de Whipple)
- ☐ Pancreatectomia distal (cauda do pâncreas + esplenectomia)

-Manual de Laudos.indb 723 22/10/13 2:13 PM

☐ Pancreatectomia total (pâncreas + baço)
☐ Gastroduodenopancreatectomia total (pâncreas + segmento gástrico + baço)
☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Órgãos presentes na peça cirúrgica

Pâncreas
☐ Total
☐ Segmento _____ Peso _____ kg
☐ Extensão _____ × _____ × _____ cm

Papila
☐ Alterações _____

Ducto biliar comum
☐ Extensão _____ cm ☐ Calibre_____ cm
☐ Parede _____ cm ☐ Cálculo _____

Ducto pancreático
☐ Extensão _____ cm ☐ Calibre _____ cm
☐ Parede _____ cm ☐ Cálculo _____

Ducto pancreático acessório
☐ Extensão_____ cm ☐ Calibre _____ cm
☐ Parede_____ cm ☐ Cálculo_____

Duodeno
☐ Extensão de segmento _____ cm
☐ Mucosa
☐ Invasão pelo tumor
☐ Sim ☐ Não

Estômago
☐ Extensão de segmento _____ cm
☐ Mucosa
☐ Invasão pelo tumor
☐ Sim ☐ Não

Baço
☐ Medida _____ × _____ × _____ cm
☐ Peso _____ g
☐ Aspecto _____
☐ Invasão pelo tumor
☐ Sim ☐ Não

-Manual de Laudos.indb 724 22/10/13 2:13 PM

IV.2 Lesão

☐ Sólida
☐ Cística unilocular
☐ Cística multilocular
☐ Intraductal
☐ Encapsulada
☐ Não encapsulada

Forma _____

Medidas _____ × _____ × _____ cm

Cor _____

Localização

☐ Papila duodenal
☐ Cabeça do pâncreas
☐ Envolvimento difuso do órgão
☐ Corpo do pâncreas
☐ Cauda do pâncreas

Em caso de invasão de ductos

☐ Plana
☐ Infiltrativa
☐ Ulcerada
☐ Papilar

Extensão por continuidade para _____

Outras lesões

☐ Atrofia
☐ Dilatação ductal
☐ Fibrose

IV.3 Margens cirúrgicas

☐ Não avaliáveis
☐ Margens livres de envolvimento neoplásico
  Distância do tumor à margem mais próxima _____ mm ou cm
  Especificar a margem (se possível) _____
☐ Margens envolvidas pela neoplasia
  ☐ Margem proximal (gástrica ou duodenal)
  ☐ Margem distal (duodenal distal)
  ☐ Margem do processo uncinato (retroperitoneal)
  ☐ Ducto biliar
  ☐ Invasão de grandes vasos

Nota 1: A superfície não revestida pelo peritônio do processo uncinato constitui a margem retroperitoneal da duodenopancreatectomia e deve ser pintada. Cortes que incluam o tumor e esta margem devem ser submetidos à análise histológica.

Nota 2: Quando se tratar de neoplasia intraductal, a margem de ressecção distal, a margem do ducto biliar comum (Whipple) ou a margem de ressecção proximal (pancreatectomia distal) são as mais importantes e devem ser completamente amostradas.

-Manual de Laudos.indb 725 22/10/13 2:13 PM

IV.4 Linfonodos (Figura 1)

V.4.1 Pancreaticoduodenais anteriores: n° (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

V.4.2 Pancreaticoduodenais posteriores: n° (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

V.4.3 Cefálicos superiores: n° (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

V.4.4 Cefálicos inferiores: n° (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

V.4.5 Corpóreos superiores: n° (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

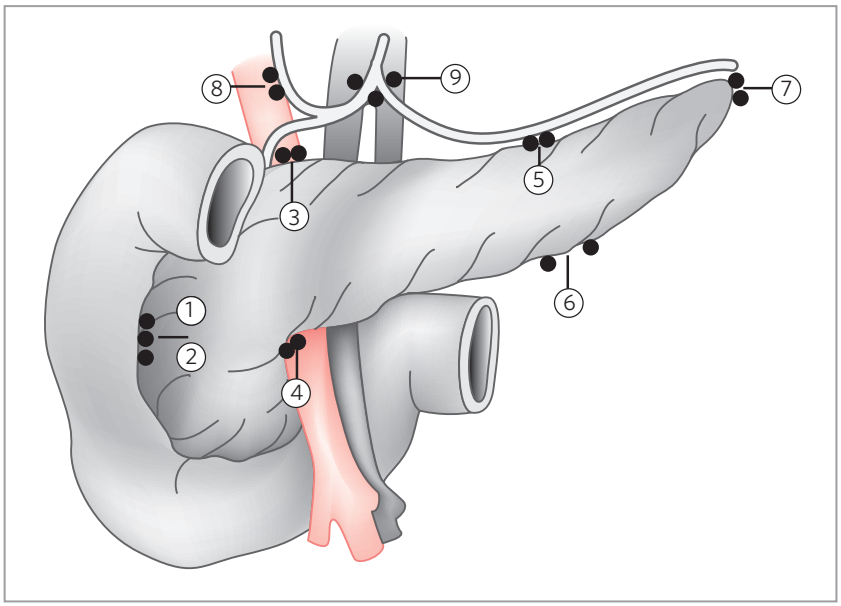
V.4.6 Corpóreos inferiores: n° (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

V.4.7 Esplênicos: n° (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

Figura 1 Linfonodos regionais do pâncreas.



1 e 2: linfonodos pancreaticoduodenais anteriores e posteriores; 3 e 4: linfonodos da cabeça, respectivamente superiores e inferiores; 5 e 6: linfonodos do corpo, respectivamente superiores e inferiores; 7: linfonodos esplênicos; 8 e 9: linfonodos porta-hepáticos e celíacos, respectivamente.

-Manual de Laudos.indb 726 22/10/13 2:13 PM

V.4.8 Porta-hepáticos: nº (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

V.4.9 Celíacos: nº (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

V.4.10 Pequena curvatura gástrica: nº (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

V.4.11 Grande curvatura gástrica: nº (especificar quantidade) _____

Diâmetros: maior _____ cm/menor _____ cm

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico (OMS, 2010)

V.1.1 Pâncreas exócrino

Tumores benignos

- ☐ Cistadenoma de células acinares
- ☐ Cistadenoma seroso

Lesões pré-malignas

- ☐ Neoplasia intraepitelial pancreática, grau 3 (PanIN-3)
- ☐ Neoplasia mucinosa papilífera intraductal com displasia de baixo grau ou de grau intermediário
- ☐ Neoplasia mucinosa papilífera intraductal com displasia de alto grau
- ☐ Neoplasia tubulopapilífera intraductal
- ☐ Neoplasia cística mucinosa com displasia de baixo grau ou de grau intermediário
- ☐ Neoplasia cística mucinosa com displasia de alto grau

Tumores malignos

- ☐ Adenocarcinoma ductal
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso
  - ☐ Carcinoma coloide (carcinoma mucinoso não cístico)
  - ☐ Carcinoma hepatoide
  - ☐ Carcinoma medular
  - ☐ Carcinoma de células em anel de sinete
  - ☐ Carcinoma indiferenciado
  - ☐ Carcinoma indiferenciado com células gigantes tipo osteoclastos
  - ☐ Carcinoma de células acinares
  - ☐ Cistadenocarcinoma de células acinares
  - ☐ Neoplasia mucinosa papilífera intraductal associada a carcinoma invasivo
  - ☐ Carcinoma misto acinar-ductal

-Manual de Laudos.indb 727 22/10/13 2:13 PM

- ☐ Carcinoma misto acinar-neuroendócrino
- ☐ Carcinoma misto acinar-neuroendócrino-ductal
- ☐ Carcinoma misto ductal-neuroendócrino
- ☐ Neoplasia cística mucinosa associada a carcinoma invasivo
- ☐ Pancreatoblastoma
- ☐ Cistadenocarcinoma seroso
- ☐ Neoplasia sólida pseudopapilífera

V.1.2 Pâncreas endócrino

- ☐ Microadenoma neuroendócrino pancreático (< 0,5 cm)
- ☐ Tumor neuroendócrino (NET)
  - ☐ Tumor neuroendócrino não funcionante
    - ☐ Tumor neuroendócrino grau 1
    - ☐ Tumor neuroendócrino grau 2
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino (NEC)
    - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
    - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
  - ☐ Tumor neuroendócrino funcionante
    - ☐ Tumor neuroendócrino produtor de serotonina
    - ☐ Gastrinoma
    - ☐ Glucagonoma
    - ☐ Insulinoma
    - ☐ Somatostatinoma
    - ☐ Tumor neuroendócrino produtor do peptídeo vasoativo intestinal (VIPoma)
- ☐ Teratoma maduro
- ☐ Tumores mesenquimais
- ☐ Linfomas
- ☐ Tumores secundários

V.1 Grau histológico

V.2.1 Adenocarcinoma ductal

- ☐ Não aplicável
- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
- ☐ Grau 4 – Indiferenciado

-Manual de Laudos.indb 728 22/10/13 2:13 PM

V.2.2 Tumores neuroendócrinos

☐ Não aplicável
☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado; grau 1: baixo grau
☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado; grau 2: grau intermediário
☐ Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado; grau 3: alto grau

Nota: A classificação atual dos tumores neuroendócrinos do pâncreas da OMS (2010) é baseada no número de mitoses e no índice de proliferação celular avaliado pela imunocoloração para o antígeno Ki-67.

Tabela 1 Classificação dos tumores neuroendócrinos do pâncreas (OMS, 2010).

Classificação	Grau (OMS)	Características
Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1	G1	< 2 mitoses/10 CGA; índice de proliferação celular pelo Ki-67 ≤ 2%
Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2	G2	2 a 20 mitoses/10 CGA; índice de proliferação celular pelo Ki-67 de 3 a 20%
Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (carcinoma endócrino de pequenas ou grandes células), grau 3	G3	> 20 mitoses/10 CGA; índice de proliferação celular pelo Ki-67 > 20%

V.3 Taxa de mitose (para tumores neuroendócrinos)

☐ Não aplicável
☐ < 2 mitoses/10 campos de grande aumento (CGA)
Especificar quantidade de mitoses por CGA _____
☐ ≥ 2 a 20 mitoses/10 CGA
Especificar quantidade de mitoses por CGA _____
☐ > 20 mitoses/10 CGA
Especificar quantidade de mitoses por CGA_____

V.4 Extensão microscópica do tumor

☐ Restrito ao ducto (carcinoma *in situ*)
☐ Tumor confinado ao pâncreas
☐ Invasão da ampola de Vater ou esfíncter de Oddi
☐ Extensão para o ducto biliar comum
☐ Invasão da parede duodenal

-Manual de Laudos.indb 729 22/10/13 2:13 PM

☐ Invasão de tecido adiposo peripancreático
☐ Invasão de órgãos ou estruturas adjacentes (especificar) _____

V.5 Invasão vascular

☐ Não detectada
☐ Detectada
☐ Sanguínea ☐ Linfática

V.6 Invasão perineural

☐ Não detectada ☐ Detectada

V.7 Margens cirúrgicas

☐ Comprometida(s) pelo componente invasivo; especificar a margem (quando possível) _____
☐ Livres de neoplasia invasiva, distando a mais próxima _____ cm do componente invasivo
☐ Presença de carcinoma *in situ*
☐ Na margem do ducto biliar comum
☐ Na margem do parênquima pancreático
☐ Ausência de carcinoma *in situ*

V.8 Achados morfológicos adicionais

☐ Pancreatite
☐ Crônica ☐ Aguda
☐ Neoplasia intraepitelial pancreática (maior grau: PanIN* _____)
☐ Hiperplasia de ilhotas
☐ Outros (especificar) _____

V.9 Linfonodos

☐ Ausência de metástase para _____ linfonodos
☐ Presença de metástase em _____ de _____ linfonodos dissecados

V.10 Estudos complementares

Imuno-histoquímica (para tumores neuroendócrinos)

---

* PanIN: neoplasia intra-epitelial pancreática.

-Manual de Laudos.indb 730 22/10/13 2:13 PM

☐ Índice de proliferação celular pelo Ki-67 (especificar) _____

☐ ≤ 2% ☐ 3 a 20% ☐ > 20%

Peptídios hormonais

☐ Gastrina ☐ VIPoma

☐ Insulina ☐ Somatostatina

☐ Glucagon

Nota: Não é necessária a realização de rotina do estudo imuno-histoquímico para pesquisa de peptídios hormonais em tumores neuroendócrinos do pâncreas. O diagnóstico de tumor funcionante ou não é baseado na presença ou ausência de síndromes endócrinas ou sintomas clínicos. Tumores não funcionantes podem expressar um ou mais peptídios ao exame imuno-histoquímico, porém, sem repercussão clínica.

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Adenocarcinoma ductal, pouco diferenciado, grau 3, com 5 cm de extensão, na cabeça do pâncreas. Neoplasia intraepitelial pancreática grau 3 (PanIN-III) em epitélio ductal do parênquima adjacente. Presença de infiltração de vasos linfáticos e de feixes nervosos intrapancreáticos. Ausência de infiltração direta de tecidos e órgãos vizinhos. Margens cirúrgicas livres. Metástase em 3 de 6 linfonodos pancreaticoduodenais anteriores. Ausência de metástase em 18 linfonodos das demais cadeias. Estadiamento patológico: pT2N1MX; estádio IIB (AJCC, 2010).

VII. Comentários

VII.1 Classificação TNM dos tumores de pâncreas

T – Tumor primário

☐ TX – Tumor primário não avaliável

☐ T0 – Sem evidência de lesão primária

☐ Tis – Carcinoma *in situ*, inclusive PanIN-III

☐ T1 – Tumor limitado ao pâncreas e ≤ 2 cm

☐ T2 – Tumor limitado ao pâncreas e > 2 cm

☐ T3 – O tumor estende-se além do pâncreas, mas não invade o tronco/plexo celíaco ou a artéria mesentérica superior

☐ T4 – O tumor invade o tronco/plexo celíaco ou a artéria mesentérica superior (tumor primário irressecável)

N – Linfonodos regionais

☐ NX – Linfonodos regionais não avaliáveis

☐ N0 – Sem metástases em linfonodos regionais

-Manual de Laudos.indb 731 22/10/13 2:13 PM

☐ N1 – Metástases em linfonodo(s) regional(is)

M – Metástase a distância

☐ MX – Metástase a distância não avaliável
☐ M0 – Sem metástase a distância
☐ M1 – Com metástase a distância

VII.2 Estadiamento patológico (AJCC, 2010)

Tabela 2 Estadiamento patológico das neoplasias do pâncreas.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	MO
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	Qualquer N	Qualquer M
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Considerações gerais

Carcinomas exócrinos representam mais de 90% dos tumores malignos do pâncreas.

A amostragem para o exame histológico deve incluir: (1) fragmentos da neoplasia, incluindo a interface do tumor com os tecidos adjacentes (parênquima pancreático não neoplásico, ductos, ampola de Vater, mucosa duodenal e tecidos moles); (2) margens (já especificadas); (3) ampola de Vater; (4) parênquima pancreático adjacente, outras lesões; (5) todos os linfonodos (divididos em grupos) (no mínimo isolar 15 linfonodos); (6) fragmentos dos outros órgãos presentes na peça.

As lesões císticas menores que 5 cm devem ser totalmente incluídas. Quando maiores que 5 cm, deve-se incluir um fragmento por centímetro, amostrando áreas irregulares ou nodulares.

Graduação dos adenocarcinomas ductais:

- Grau 1: bem diferenciado (> 95% do tumor é composto por glândulas).
- Grau 2: moderadamente diferenciado (50 a 95% é composto por glândulas).
- Grau 3: pouco diferenciado (< 50% do tumor é composto por glândulas).
- Grau 4: indiferenciado.

Nos casos de carcinomas pancreáticos tratados com terapia neoadjuvante pré-operatória, devem ser reportados os efeitos do tratamento da seguinte forma:

-Manual de Laudos.indb 732 22/10/13 2:13 PM

- Grau 0: resposta completa, sem neoplasia residual.
- Grau 1: resposta moderada, pequenos agrupamentos de células neoplásicas.
- Grau 2: resposta mínima, neoplasia residual em meio a fibrose.
- Grau 3: sem resposta ao tratamento, extensa neoplasia residual.

Para os carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (de alto grau) (NEC; grau 3), deve ser utilizado o protocolo dos demais carcinomas de pâncreas.

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas são frequentemente multifocais. Por isso, o exame macroscópico detalhado com cortes com intervalos de 3 a 5 mm é necessário para se detectar pequenas lesões no parênquima adjacente.

O sistema de estadiamento TNM dos carcinomas do pâncreas exócrino é aplicado também aos tumores neuroendócrinos pancreáticos.

Não há critério histológico absoluto para distinção entre tumores neuroendócrinos benignos e malignos do pâncreas. A presença de metástase é o único critério definitivo de malignidade nesse tipo de neoplasia.

Bibliografia

Adsay NV, Basturk O, Altinel D, Khanani F, Coban I, Weaver DW et al. The number of lymph nodes identified in a simple pancreatoduodenectomy specimen: comparison of conventional vs orange-peeling approach in pathologic assessment. Mod Pathol 2009; 22(1):107-12.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumours of the digestive system. Geneva: WHO, 2010.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.). AJCC cancer staging handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. 4. series, 6. ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2007.

Ito H, Abramson M, Ito K, Swanson E, Cho N, Ruan DT et al. Surgery and staging of pancreatic neuroendocrine tumors: a 14-year experience. J Gastrointest Surg 2010; 14(5):891-8.

Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas 2010; 39(6):707-12.

Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA et al: Resected adenocarcinoma of the pancreas -616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000; 4(6):567-79.

Washington K, Berline J, Branton P et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. In: Amin MB et al (eds.). Reporting on cancer specimens: case summaries and background documentation. Northfield: College of American Pathologists, 2011.

-Manual de Laudos.indb 733 22/10/13 2:13 PM

46

TUMORES DE DUCTOS BILIARES EXTRA-HEPÁTICOS

Evandro Sobroza de Mello
Luiz Antônio Rodrigues de Freitas

CÓDIGOS DE TOPOGRAFIA

C24 Neoplasia maligna de outras partes, e de partes não especificadas das vias biliares
C24.0 Vias biliares extra-hepáticas
C24.1 Ampola de Vater
C24.8 Lesão invasiva das vias biliares
C24.9 Via biliar, não especificada

Introdução

O presente protocolo pode ser utilizado em carcinomas das vias biliares peri-hilares e de ductos biliares extra-hepáticos distais. Tumores que têm localização proximal em relação à junção do ducto cístico com o hepático comum e que são externos ao fígado são denominados tumores peri-hilares. Tumores comprometendo ductos biliares peri-hilares e ductos biliares intra-hepáticos simultaneamente são considerados tumores combinados intra-hepáticos e peri-hilares. Tumores que se localizam entre a junção do ducto cístico com o hepático comum e a ampola de Vater são designados tumores do colédoco ou ductos biliares extra-hepáticos distais. Tumores localizados no ducto cístico são agrupados aos tumores da vesícula biliar para fins de estadiamento e são considerados no Capítulo 44 – Neoplasias da vesícula biliar.

I. Identificação do paciente

-Manual de Laudos.indb 734 22/10/13 2:13 PM

II. Resumo clínico

II.1 Informações clínicas relevantes

- ☐ Colite ulcerativa
- ☐ Doença de Crohn
- ☐ Colangite esclerosante primária
- ☐ Anomalia na junção colédoco-pancreática
- ☐ Cisto de colédoco
- ☐ Litíase biliar
- ☐ Outras (especificar) _____

II.2 Estudos radiológicos

Informações relevantes (dilatações, estenoses, cistos, anomalias na junção colédoco-pancreática) _____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Cirurgia de Whipple (duodenopancreatectomia)
- ☐ Ressecção de segmento de ducto biliar
- ☐ Ressecção de cisto de colédoco
- ☐ Outro (especificar) _____

IV. Avaliação macroscópica

IV.1 Estruturas incluídas no espécime cirúrgico (ver Comentário VIII.1)

- ☐ Fígado (especificar)_____
- ☐ Ducto hepático direito ☐ Ducto hepático esquerdo
- ☐ Junção entre os ductos direito e esquerdo
- ☐ Ducto hepático comum ☐ Vesícula biliar
- ☐ Ducto cístico ☐ Colédoco
- ☐ Pâncreas (especificar) _____
- ☐ Duodeno (especificar) _____
- ☐ Estômago (especificar) _____
- ☐ Outros órgãos (especificar) _____

IV.2 Padrão macroscópico (ver Comentário VIII.2)

- ☐ Formador de massa (nodular) ☐ Infiltrativo periductal
- ☐ Predominantemente intraductal (polipoide)
- ☐ Outro (especificar) _____

-Manual de Laudos.indb 735 22/10/13 2:13 PM

IV.3 Tamanho do tumor _____ × _____ × _____ cm

☐ Não pode ser avaliado

V. Avaliação microscópica

V.1 Tipo histológico (ver Comentário VIII.3)

☐ Neoplasia intraductal papilar de alto grau
☐ Neoplasia intraepitelial biliar de alto grau
☐ Adenocarcinoma (SOE)
☐ Adenocarcinoma tipo biliar
☐ Adenocarcinoma tipo gástrico foveolar
☐ Adenocarcinoma tipo intestinal
☐ Adenocarcinoma mucinoso
☐ Adenocarcinoma de células claras
☐ Adenocarcinoma de células em anel de sinete
☐ Carcinoma escamocelular
☐ Carcinoma adenoescamoso
☐ Neoplasia mucinosa cística com carcinoma invasivo associado
☐ Carcinoma indiferenciado
☐ Carcinoma neuroendócrino, tipo de grandes células
☐ Carcinoma neuroendócrino, tipo de pequenas células
☐ Carcinoma adenoneuroendócrino
☐ Carcinossarcoma

V.2 Grau de diferenciação histológico (ver Comentário VIII.4)

☐ Não determinado
☐ Grau 1 – Bem diferenciado
☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
☐ Grau 4 – Indiferenciado

V.3 Extensão da infiltração do tumor (ver Comentário VIII.3)

V.3.1 Localização peri-hilar

☐ Tumor *in situ*
☐ Tumor limitado à parede do ducto biliar
☐ Tumor além do ducto biliar infiltrando tecido adiposo circunjacente
☐ O tumor invade o parênquima hepático adjacente
☐ O tumor invade o ramo unilateral da veia porta

-Manual de Laudos.indb 736 22/10/13 2:13 PM

☐ O tumor invade o ramo unilateral da artéria hepática
☐ O tumor invade a veia porta principal ou seus ramos bilaterais
☐ O tumor invade a artéria hepática comum
☐ O tumor invade ramos biliares de segunda ordem bilaterais
☐ O tumor invade ramo biliar de segunda ordem unilateral com envolvimento de veia porta ou artéria hepática contralateral

V.3.2 Localização no colédoco

☐ Carcinoma *in situ*
☐ Tumor limitado à parede do ducto biliar
☐ O tumor invade além do ducto até o tecido adiposo circunjacente
☐ O tumor invade órgãos adjacentes (vesícula biliar, fígado, pâncreas, duodeno ou outros)
☐ O tumor invade o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior

V.4 Margens cirúrgicas (ver Comentário VIII.6)

V.4.1 Para ressecções segmentares de tumores peri-hilares ou de colédoco

☐ Não avaliáveis
☐ Margens cirúrgicas livres de neoplasia
☐ Menor distância da margem livre _____ mm (especificar margem do colédoco, ducto hepático comum, ducto hepático direito, ducto hepático esquerdo, margem do colédoco proximal ou distal, outra não especificada)_____
☐ Margem comprometida por neoplasia *in situ* (especificar a margem do colédoco, ducto hepático comum, ducto hepático direito, ducto hepático esquerdo, margem do colédoco proximal ou distal, outra não especificada) _____
☐ Margem comprometida por neoplasia invasiva (especificar margem do colédoco, ducto hepático comum, ducto hepático direito, ducto hepático esquerdo, outra margem do colédoco proximal ou distal não especificada)_____

V.4.2 Tumores de colédoco, ressecção pancreatoduodenal

☐ Não avaliáveis
☐ Margens cirúrgicas livres de neoplasia
☐ Menor distância da margem livre _____ mm (especificar a margem)_____
☐ Margem comprometida por neoplasia *in situ* (especificar a margem, colédoco e/ou pancreática)_____
☐ Margem comprometida por neoplasia invasiva (especificar margem, colédoco, gástrica ou duodenal, duodeno distal, processo uncinado do pâncreas)_____

V.5 Invasão vascular angiolinfática

☐ Não detectada ☐ Presente

-Manual de Laudos.indb 737 22/10/13 2:13 PM

V.6 Infiltração perineural (ver Comentário VIII.7)

☐ Não detectada ☐ Presente

V.7 Avaliação dos linfonodos (ver Comentário VIII.8)

☐ Quantidade de linfonodos avaliados _____

☐ Quantidade de linfonodos comprometidos pela neoplasia _____

V.8 Presença de doença de base

☐ Colangite crônica, SOE

☐ Litíase intra-hepática

☐ Colangite esclerosante primária

☐ Doenças de malformação de placa ductal

☐ Hamartomas biliares (complexos de von Meyenburg)

☐ Doença/síndrome de Caroli

☐ Cistos hepáticos (caracterizar) _____

☐ Doença policística

☐ Cirrose (especificar o padrão/doença de base) _____

☐ Outras (especificar) _____

V.9 Presença de lesão pré-neoplásica

☐ Neoplasia intraepitelial biliar (BilIN-1, BilIN-2 ou BilIN-3)

☐ Neoplasia papilífera intraductal

☐ Tipo pancreatobiliar

☐ Tipo intestinal

☐ Tipo oncocítico

☐ Tipo gástrico

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de pancreatoduodenectomia com: adenocarcinoma, tipo intestinal, moderadamente diferenciado de colédoco, padrão infiltrativo, comprometendo toda a espessura do ducto e estendendo-se ao tecido adiposo periductal.

Tamanho do tumor: 1 × 0,5 × 0,4 cm.

Margens cirúrgicas: livres de neoplasia invasiva com menor distância do tumor de 1,5 cm.

Margem do ducto hepático comum comprometida por neoplasia *in situ*.

Infiltrações vasculares e perineural: não detectadas.

Metástase para seis de oito linfonodos examinados. TNM: pT2a pN1 pMx.

-Manual de Laudos.indb 738 22/10/13 2:13 PM

VII. Classificação TNM dos carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos

VII.1 Carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos peri-hilares (Tabela 1)

T – Tumor primário

- ☐ pTx – Tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Sem evidências de tumor
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ* (neoplasia intraepitelial biliar de alto grau ou neoplasia papilar intraductal de alto grau)
- ☐ pT1 – Tumor confinado ao ducto biliar com extensão até a camada muscular ou até o tecido fibroso
- ☐ pT2a – O tumor invade além da parede do ducto até o tecido adiposo circunjacente
- ☐ pT2b – O tumor invade o parênquima hepático adjacente
- ☐ pT3 – O tumor invade ramos unilaterais da veia porta ou da artéria hepática
- ☐ pT4 – O tumor invade a veia porta principal ou seus ramos bilateralmente; ou a artéria hepática comum; ou os ductos biliares de segunda ordem bilateralmente; ou os ramos biliares de segunda ordem unilateralmente com envolvimento contralateral da veia porta ou da artéria hepática

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Linfonodos regionais livres de metástases
- ☐ pN1 – Linfonodos regionais com metástases, incluindo linfonodos ao longo do ducto cístico, do ducto biliar comum, da artéria hepática e da veia porta

M – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Sem metástases a distância
- ☐ pM1 – Com metástases a distância

Tabela 1 Estadiamento dos carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos peri-hilares.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 739 22/10/13 2:13 PM

Tabela 1 Estadiamento dos carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos peri--hilares. (*continuação*)

Estádio	T	N	M
IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	N0, N1	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

VII.2 Carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos distais (Tabela 2)

T – Tumor primário

- ☐ pTx – Tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Sem evidências de tumor
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ* (neoplasia intraepitelial biliar de alto grau ou neoplasia papilar intraductal de alto grau)
- ☐ pT1 – Tumor confinado ao ducto biliar com extensão até a camada muscular ou até o tecido fibroso
- ☐ pT2 – O tumor invade além da parede do ducto até o tecido adiposo circunjacente
- ☐ pT3 – O tumor invade a vesícula biliar, o fígado, o pâncreas, o duodeno ou outros órgãos adjacentes
- ☐ pT4 – O tumor invade o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Linfonodos regionais livres de metástases
- ☐ pN1 – Linfonodos regionais com metástases

M – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Sem metástases a distância
- ☐ pM1 – Com metástases a distância

Tabela 2 Estadiamento dos carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos distais.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0

(*continua*)

-Manual de Laudos.indb 740 22/10/13 2:13 PM

Tabela 2 Estadiamento dos carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos distais. (*continuação*)

Estádio	T	N	M
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Comentários

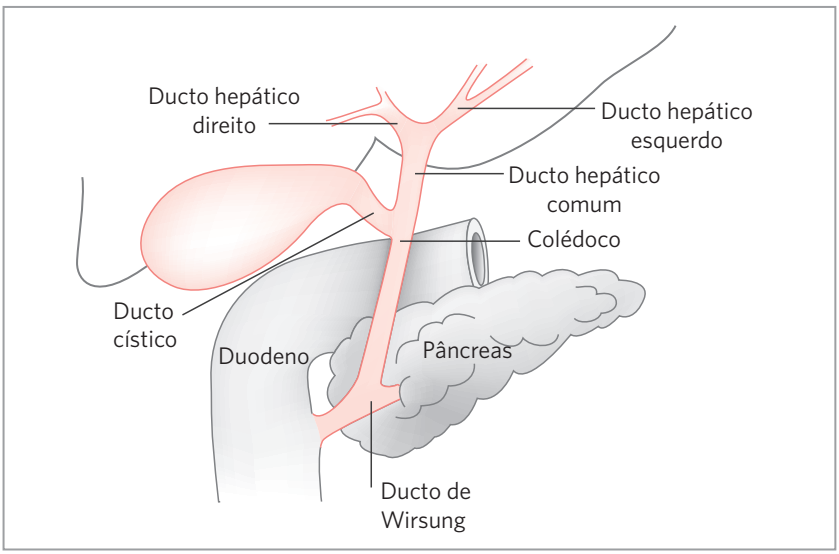
VIII.1 Anatomia da via biliar extra-hepática

As estruturas incluídas no espécime cirúrgico devem ser obtidas por meio da informação fornecida pelo cirurgião integrada com a avaliação macroscópica. Um esquema básico da anatomia das vias biliares extra-hepáticas pode ser visto na Figura 1.

VIII.2 Tipos macroscópicos

Os colangiocarcinomas podem ser classificados em três tipos macroscópicos: (1) tipo formador de massa: é o tipo mais frequente nos colangiocarcinomas intra-hepáticos, mas ocasionalmente pode ser visto nos tumores extra-hepáticos, especialmente

Figura 1 Anatomia das vias biliares extra-hepáticas.



-Manual de Laudos.indb 741 22/10/13 2:13 PM

aqueles na região do hilo – é caracterizado pela formação de um nódulo sólido bem definido; (2) tipo infiltrativo periductal: é o tipo mais comum nas neoplasias extra-hepáticas, tanto da região do hilo quanto em suas porções distais – o tumor infiltra-se difusamente ao longo da parede do segmento de ducto biliar acometido; (3) tipo intraductal: é um tipo relativamente raro, em que a lesão cresce sob a forma de um pólipo para o interior do ducto, podendo ser infiltrativa em sua base de implantação.

VIII.3 Tipos histológicos

Os tipos histológicos correspondem aos recomendados pela OMS (2010). Em relação ao prognóstico, os tumores papilares e os adenocarcinomas SOE, tipos intestinal e mucinoso, formam um grupo intermediário, enquanto os tumores com células em anel de sinete, sarcomatoide e de células claras têm comportamento mais agressivo.

VIII.4 Graduação histológica

Os critérios para estabelecer os graus de diferenciação histológica dependem dos tipos histológicos. Quando os tumores são adenocarcinomas do tipo intestinal, podem ser adotados os critérios sugeridos para adenocarcinomas SOE proposto para tumores de cólon e reto pela OMS (2010). O grau nuclear e a arquitetura são levados em consideração nos outros adenocarcinomas. Os carcinomas escamocelulares são classificados segundo os critérios adotados em outros órgãos e tecidos (Broders, 1932).

VIII.5 Extensão da infiltração do tumor

A extensão da neoplasia (o quanto invade a parede dos ductos biliares) é um fator prognóstico relevante. A diferença de recidiva entre tumores classificados como T1 e T2 é significativa. Considera-se extensão além do ducto biliar quando há infiltração do tecido adiposo adjacente. Tumores precoces são aqueles limitados à parede dos ductos e são frequentemente polipoides.

VIII.6 Margens cirúrgicas

O comprometimento de margem é um fator relevante em recidivas e na sobrevida geral. Com frequência, os tumores são multicêntricos e se associam a carcinomas *in situ* de grande extensão.

VIII.7 Infiltração perineural

Os dados sobre o significado prognóstico de invasão perineural são contraditórios. Há referência à relação prognóstica com invasão perineural extramural ou do plexo nervoso pancreático.

-Manual de Laudos.indb 742 22/10/13 2:13 PM

VIII.8 Comprometimento de linfonodos

Há diferenças significativas de sobrevida quando não há comprometimento de linfonodos, quando 1 a 4 linfonodos estão comprometidos ou quando 5 ou mais linfonodos têm metástases.

VIII.9 Imunofenótipo

Os adenocarcinomas de via biliar são classicamente positivos para citoqueratina 7, antígeno carcinoembrionário (CEA) e antígeno de membrana epitelial (EMA). Também é bem conhecida a positividade para citoqueratinas de alto peso molecular (p. ex., as marcadas pelo clone 34-beta-E12), como outros adenocarcinomas de padrão ductal, o que pode ser útil para diferenciação com metástases do trato digestivo ou ginecológico, por exemplo. Além disso, a maioria dos colangiocarcinomas de vias biliares extra-hepáticas é negativa para MUC2 e MUC5AC, em contraste com os intra-hepáticos. MUC1 e MUC3, por sua vez, são positivos na maioria dos casos, mas pouco específicos.

VIII.10 Patologia molecular

Apesar de uma série de alterações moleculares estarem continuamente sendo descritas em colangiocarcinomas intra-hepáticos e extra-hepáticos, e de alguns estudos pré-clínicos com terapias alvo-específicas mostrarem-se promissores, os estudos clínicos nesta área ainda são bastante escassos em relação a esta neoplasia e, consequentemente, ainda não há nenhum exame de patologia molecular que seja indicado na rotina.

Bibliografia

Albores-Saavedra J, Adsay NV, Crawford JM, Tsui WMS et al. Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumors of the digestive system. 4. ed. Lyon: IARC, 2010.

Albores-Saavedra J, Murakata L, Krueger JE, Henson DE. Noninvasive and minimally invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts. Cancer 2000; 89:508-15.

Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 1932; 99:1670-4.

Cha JM, Kim MH, Leey SK, Seo DW, Lee SS, Lee JH et al. Clinicopathological review of 61 patients with early bile duct cancer. Clinical Oncol 2006; 18, 669-77.

DeOliveria ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann Surg 2007; 245:755-62.

-Manual de Laudos.indb 743 22/10/13 2:13 PM

Fava G, Lorenzini I. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. Int J Hepatol 2012; 2012:630543.
Hong SM, Cho H, Lee J, Ro JY. The number of metastatic lymph nodes in extrahepatic bile duct carcinoma as a prognostic factor. Am J Surg Pathol 2005; 29:1177-83.
Hong SM, Cho H, Moskalu CA, Yu E. Measurement of the invasion depth of extrahepatic bile duct carcinoma: an alternative method overcoming the current t classification problems of the AJCC staging system. Am J Surg Pathol 2007; 31:199-206.
Hong SM, Kim HJ, Pi DY, Jo D, Cho HJ, Yu E et al. Analysis of extrahepatic bile duct carcinomas according to the new american joint committee on cancer staging system focused on tumor classification problems in 222 patients. Cancer 2005; 104(4):802-10.
Jarnagin WR. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. Semin Surg Oncol 2000; 19:156-76.
Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology 2011; 54(1):173-84.
Washington K, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC et al.; members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the distal extrahepatic bile ducts. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(4):e8-13.
Washington K, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the perihilar bile ducts. College of American Pathologists (CAP), 2010. Disponível em: http://www.bcm.edu/pathimmuno/?PMD=15360; acessado em: 19 de setembro de 2013.
Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. Mod Pathol 2007; 20(6):701-9.
Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H, Kasashima S et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Hepatology 2006; 44(5):1333-43.

-Manual de Laudos.indb 744 22/10/13 2:13 PM

47

NORMAS ÉTICAS EM LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS

Carlos Alberto Fernandes Ramos
Carlos Renato Almeida Melo
Rosemary Nascimento

PROCEDIMENTO (EXAME) ANATOMOPATOLÓGICO

Definição

Procedimento médico necessário para o diagnóstico de doenças ou para estabelecer o estadiamento de tumores, a partir dos estudos à macroscopia, à mesoscopia e ao microscópio de amostras de tecidos e órgãos retirados de pacientes. Esse exame gera laudos médicos diagnósticos que orientam tratamentos, estabelecem prognósticos, garantem a qualidade do atendimento médico e são indispensáveis às campanhas e às ações preventivas.

I. Adequação do cabeçalho da papelaria

I.1 Utilização de cores

Objetivo: preservar a legibilidade e a correta percepção dos dados médicos com relação ao contraste de fundo sobre o qual estão aplicados.

Opções cromáticas:

- A versão monocromática deve optar pelo preto ou branco ou outra cor padrão predominante.
- A opção por variações cromáticas na inserção dos dados deve manter a correta identificação destes, sem prejuízos de leitura ou visibilidade.

Normas:

- Sobre cores claras e/ou neutras, optar pela versão positiva dos dados.
- Sobre cores escuras e/ou vívidas, optar pela versão negativa dos dados.
- Sobre fundos ruidosos e imagens, usar a versão com módulo de proteção.

-Manual de Laudos.indb 745 22/10/13 2:13 PM

- Sobre fundos em tons de cinza e preto, até 30% de *benday*, deve-se optar pela versão preferencial; a partir de 40%, pela versão em negativo do logotipo.

I.2 Logomarca e/ou informações de identificação do laboratório

I.3 Identificação do diretor técnico médico

- Nome e CRM em local de destaque, para facilitar sua leitura.
- Ao lado ou abaixo da logomarca e das informações de identificação do laboratório.
- Inserida em retângulo de fundo branco, emoldurado por filete interno, em letras de cor preta ou que permita contraste adequado à leitura.

I.4 Identificação do médico patologista responsável pelo laudo

- Obrigatórios o nome e o CRM, em campos específicos.
- Preferencialmente no final do laudo, em letras de cor preta ou outra cor padrão, que permita contraste adequado à leitura.

II. Proibições

- Anunciar especialidades para as quais não possui título certificado.
- Informar posse de equipamentos, conhecimentos, técnicas ou procedimentos terapêuticos que induzam à percepção de diferenciação.
- Apresentar designações, símbolos, figuras, desenhos, imagens, *slogans* ou quaisquer argumentos que sugiram garantia de resultados.
- Fazer afirmações e citações ou exibir tabelas e ilustrações relacionadas a informações científicas que não tenham sido extraídas ou baseadas em estudos clínicos, veiculados em publicações científicas.
- Utilizar gráficos, quadros, tabelas e ilustrações para transmitir informações que não estejam assim representadas nos estudos científicos e não expressem com rigor sua veracidade.
- Adotar gráficos, tabelas e ilustrações que não sejam verdadeiros, exatos, completos, não tendenciosos e apresentá-los de forma a possibilitar erro ou confusão ou induzir ao autodiagnóstico ou à autoprescrição.

III. Dados do cabeçalho de introdução

III.1 Identificação do laboratório

- Nome do laboratório com endereço postal completo, telefones e endereço eletrônico.
- Nome do diretor técnico médico.
- Data de entrada e data de liberação do resultado.

-Manual de Laudos.indb 746 22/10/13 2:13 PM

III.2 Dados de identificação do paciente (quando disponíveis)

- Nome completo do paciente, sem abreviaturas.
- Número de cadastro do exame – em destaque.
- Sexo, idade/data de nascimento, etnia.
- Nome do médico-assistente, requisitante do exame.

III.3 História clínica

- Referência opcional a sumário clínico laboratorial.
- Observações sobre a limitação do diagnóstico histopatológico, na ausência de informações clínicas relevantes.

IV. Dados do corpo ou estrutura do laudo

IV.1 Exame macroscópico dos espécimes examinados

- Medidas em duas ou três dimensões.
- Peso, quando relevante.

As seguintes referências são opcionais no laudo, mas obrigatórias nas fichas de controle interno, disponibilizadas, quando solicitadas:

- Número de fragmentos encaminhados para microscopia.
- Número e/ou legenda que permita relacionar cada bloco com a respectiva secção histológica e a uma topografia ou área específica.
- Referência de cor de tinta para identificar cada margem examinada.

IV.2 Exame microscópico dos espécimes examinados

É opcional, mas em algumas situações, o exame microscópico é fundamental. Com a descrição microscópica, o patologista pode fundamentar o seu diagnóstico, conclusivo ou não, sendo um importante instrumento de patologia defensiva.

V. Diagnóstico histopatológico

- O diagnóstico é um sumário de todos os elementos descritivos do laudo e deve conter os elementos fundamentais do caso, da forma mais clara possível e menos propensa à geração de dúvida e mal-entendido.
- A janela do diagnóstico deve ser destacada das demais, podendo encabeçar o laudo ou vir no seu final.
- Se o campo do diagnóstico contiver vários diagnósticos, referentes a espécimes diferentes, o mais importante deve encabeçar a lista.

-Manual de Laudos.indb 747 22/10/13 2:13 PM

- A primeira linha do diagnóstico deve sempre referir o órgão ou espécime, com a topografia e a informação sobre o tipo de biópsia ou procedimento.
- Se a topografia não for conhecida, deve constar como não referida. Devem constar os métodos histoquímicos ou imuno-histoquímicos utilizados.
- Todas as informações relevantes para tomada de decisão, como adequacidade de margens cirúrgicas, graduação, estadiamento e outros, devem constar no diagnóstico.
- É recomendado o uso de um sistema tipo CID-O (T e M) ou NSMED.

VI. Observações e notas complementares

- Devem ser referidas a exiguidade da amostra ou a presença de artefatos que dificultem as interpretações histopatológicas.
- É recomendável o uso de notas de advertência sobre a necessidade de correlação dos resultados com dados clínicos, laboratoriais ou de imagem, estabelecendo que o laudo histopatológico responda a uma interconsulta médica. Assim, as discordâncias devem ser notificadas ao patologista para eventuais revisões e interpretação dos resultados, à luz de dados que não tenham sido fornecidos anteriormente.
- Pode ser enfatizada a observação assinalando que o quadro histopatológico descrito não favorece a hipótese clínica apresentada.
- Na eventualidade de lesões diferentes ou de tecido de topografias diferentes estarem colocadas em frasco único, deve-se advertir que essa conduta pode induzir a interpretações equivocadas. O médico requisitante é o responsável ético pelo correto encaminhamento de exames anatomopatológicos.
- Se necessário, notificar que a fragmentação pré-analítica do espécime cirúrgico impossibilita a avaliação de margens.
- Deve ser notificada a ausência de tecido especificado em requisição médica.

VII. Médico responsável pelo laudo

São obrigatórias a assinatura e a identificação clara do médico que realizou o exame histopatológico.

Bibliografia

Brasil. Conselho Federal de Medicina. Legislações. Resolução CFM n. 1974/2011. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2011/1974_2011.htm; acessado em: 21 de janeiro de 2013.

-Manual de Laudos.indb 748 22/10/13 2:13 PM

Brasil. Conselho Federal de Medicina. Legislações. Resolução CFM n. 1823/2007. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2007/1823_2007.htm; acessado em: 21 de janeiro de 2013.
Ramos CAF. Patologia brasileira: ética, normas, direitos, deveres do médico patologista. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 2010.

-Manual de Laudos.indb 749 22/10/13 2:13 PM