

CAPÍTULO 8



Patologia Mamária

Marina De Brot

Patologista Titular e Coordenadora do
Biobanco do A.C.Camargo Cancer Center
Professora e Orientadora Permanente do
Programa de Pós-Graduação em Oncologia
da Fundação Antônio Prudente
Secretária Geral da Sociedade Brasileira de
Patologia (SBP)
Officer-at-Large da Sociedade Internacional
de Patologia Mamária (ISBP)
Mestre e Doutora em Patologia pela
Universidade Federal de Minas Gerais
(2008 e 2012)
Clinical Fellowship em Patologia Mamária na
Universidade de Toronto (2010)
Research Fellowship no Breast Cancer
Research Laboratory do Memorial Sloan-
Kettering Cancer Center (2012)
Fellowship em Patologia Molecular no
Institut Curie (2020)
Telefone: (11) 2189-5000 - Ramal 2781
E-mail: marina.debrot@accamargo.org.br

8.1 Descrição Geral do Órgão

As mamas estão localizadas na região anterior da parede torácica, apoiadas no músculo peitoral maior, e tipicamente estendendo-se da segunda à sexta costela verticalmente, e da borda esternal à linha axilar média horizontalmente. Feixes de tecido conjuntivo fibroso denso, que constituem o ligamento suspensor de Cooper, partem da pele para a fáscia peitoral e mantêm a sustentação. A única delimitação anatômica bem definida da mama é a fáscia peitoral, que representa seu limite posterior.

Seu formato e o volume variam de acordo com as características genéticas, massa corpórea e paridade.

É uma glândula sudorípara complexa, tipo exócrina túbulo-alveolar, protegida pela pele e composta por tecido adiposo (gordura), tecido conjuntivo fibroso, tecido epitelial glandular (onde é produzido o leite), vasos sanguíneos e linfáticos.

Seu componente glandular é constituído por um sistema de ductos ramificados a partir do mamilo, que se estendem pelo estroma fibroadiposo, sendo este sistema subdividido em duas grandes porções: ductos maiores e unidade ductolobular terminal (UDLT).

A UDLT (Figura 8.1) é considerada a unidade anátomofuncional da mama, sendo formada por um lóbulo e um ducto terminal. Conecta-se aos grandes ductos através de ductos subsegmentares e segmentares, os quais em conjunto reúnem-se em um ducto coletor (ou galactóforo), que emerge no mamilo. O seio lactífero é uma dilatação do sistema ductal localizada abaixo do mamilo, entre o ducto segmentar e o coletor.

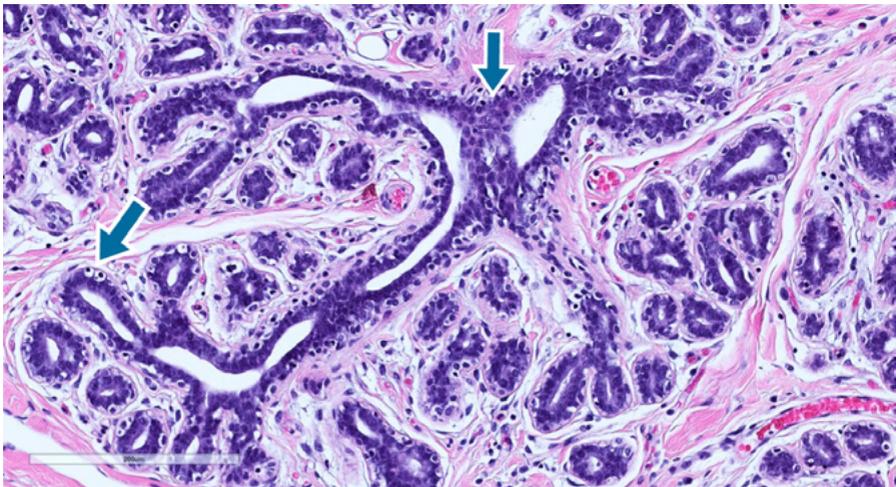


Figura 8.1

O sistema ductal é dividido em cerca de 15 a 20 segmentos ou lobos a partir da ramificação dos grandes ductos. Tais segmentos são drenados por ductos lactíferos que confluem para o mamilo. Já a aréola é um anel de pele centrado pelo mamilo.

No decorrer das fases reprodutivas da vida da mulher, a glândula mamária passa por etapas distintas de desenvolvimento, compreendendo a embriogênese, que ocorre antes do nascimento; a mamogênese, durante a puberdade, através do efeito do estrógeno, progesterona, hormônio do crescimento, glicocorticoides, insulina e fatores de crescimento; a gestação, quando atuam estrógeno, progesterona, hormônio lactogênio placentário humano, prolactina e gonadotrofina coriônica humana; a lactogênese, caracterizada pelo início da produção de leite; a lactação, com a continuidade da produção de leite devido ao estímulo das mamadas; a involução, fase na qual cessa a produção de leite pelo término do estímulo hormonal ou das mamadas; e finalmente a hipotrofia, no climatério e após a menopausa, quando ocorrem a involução e atrofia das UDLTs, além de involução estromal com substituição gradual do tecido fibroso por tecido adiposo. Finalmente, durante cada ciclo menstrual, também são identificadas alterações no parênquima mamário. É importante ainda ressaltar que durante a gestação e lactação, dá-se a plenitude da maturação e diferenciação mamárias, com aumento dramático do número de lóbulos, proliferação celular e diferenciação lóbulo-alveolar.

8.2 Macroscopia

A mama é recoberta por pele, notando-se, na região central, o complexo aréolo-papilar contendo o mamilo. Este geralmente apresenta coloração mais escura que a pele circunjacente, com consistência firme-elástica. Aos cortes, apresenta quantidades variáveis de parênquima esbranquiçado, de consistência elástica, e de tecido adiposo amarelado e multilobulado, de consistência macia, com finas traves esbranquiçadas de permeio. Os segmentos ou lobos mamários não são evidentes macroscopicamente.

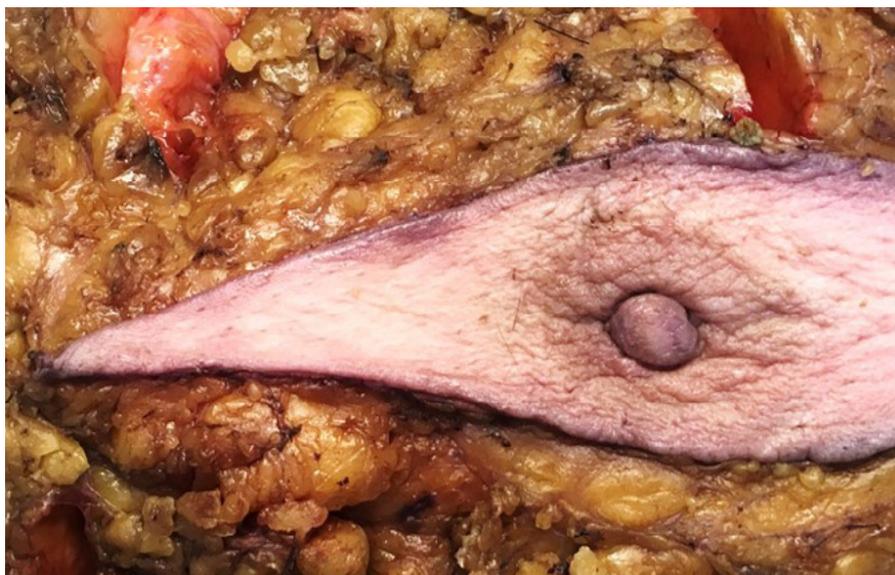


Figura 8.2.

8.3 Histologia

Cada UDLT da mama é composta de pequenos ductos os quais, reunidos, originam o ducto terminal, que drena para o sistema ductal extralobular. Durante a gravidez e lactação, as células epiteliais do lóbulo entram em atividade secretora, passando os ductos a se chamarem ácinos. A grande maioria das lesões da mama, mesmo as denominadas “ductais” e incluindo os carcinomas *in situ* e invasivos, originam-se na UDLT.

De permeio às estruturas glandulares da UDLT, encontra-se tecido conjuntivo fibroso intralobular especializado de aspecto frouxo, contendo fibras reticulares, fibras colágenas delgadas e numerosos capilares; o estroma intralobular, tal qual as células epiteliais, responde a estímulos hormonais e por isso seu aspecto varia durante o ciclo menstrual. O tecido conjuntivo fibroso extralobular é mais denso e hipocelular, contendo fibras elásticas ao redor dos ductos.

Todo o sistema ductal-lobular é revestido por uma dupla camada de células: uma camada epitelial interna constituída de células luminais e uma camada externa de células mioepiteliais ou basais (Figura 8.1). A presença dessa dupla camada é uma das características mais importantes na distinção entre lesões benignas e malignas da mama. As células epiteliais luminais são cuboidais ou colunares e tipicamente apresentam citoplasma eosinofílico claro. Os núcleos são ovais e uniformes. Tais células possuem capacidade de secreção e absorção, sendo responsáveis pela produção do leite e suas proteínas (alfa-lactoalbumina e HMFG, por exemplo). As células mioepiteliais, por outro lado, contêm miofibrilas e têm aparência variável: desde células achatadas com citoplasma escasso e núcleos alongados horizontalmente; células epitelioides com núcleos arredondados e citoplasma claro; ou ainda células fusiformes com citoplasma eosinofílico e aspecto mioide. Entre o mioepitélio e a camada luminal, encontram-se as chamadas células progenitoras, que são multipotentes, com capacidade de autorregeneração.

Através de estudo imuno-histoquímico, é possível identificar proteínas diferencialmente expressas pelas células luminais e mioepiteliais: enquanto as primeiras são positivas para citoceratinas (CKs) de baixo peso molecular (CK7, CK8, CK18 e CK19), além de uma marcação variável e heterogênea para receptores de estrógeno (alfa e beta) e de progesterona, as últimas revelam positividade para citoceratinas (CKs) de alto peso molecular (CK5, CK5/6, CK14 e CK17), negatividade para receptor de estrógeno alfa, e expressão variável de outros marcadores, tais como receptor de estrógeno beta, p63, calponina (Figura 8.3), miosina de músculo liso e cadeia pesada (SMMS), p-caderina, actina de músculo liso e CD10.

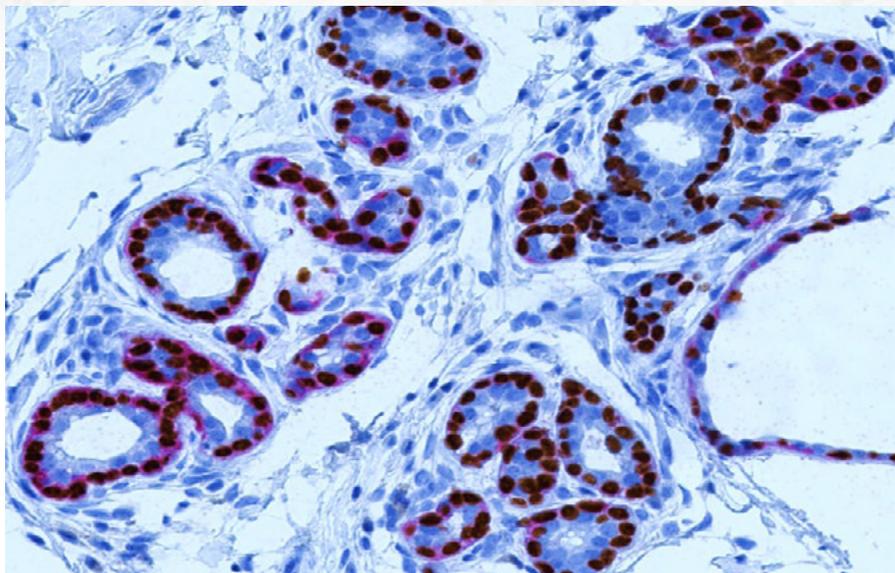


Figura 8.3.

Uma membrana basal constituída de colágeno tipo IV e laminina circunda ductos, dúc-tulos e ácinos, separando o sistema ductal-lobular do estroma adjacente.

O complexo aréolo-papilar exhibe aumento da pigmentação em comparação com o restante da pele e contém terminações nervosas numerosas. O mamilo, ou papila, é formado por ductos grandes, tecido conjuntivo fibroso denso, fibras musculares, fibras elásticas, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas apócrinas. Contém cerca de 15 a 20 orifícios e é revestido por epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado, o qual vai até o ducto coletor, onde o epitélio passa a apresentar padrão glandular. Já a aréola exhibe glân-dulas sebáceas modificadas, que se abrem na superfície da pele em elevações, chamadas de tubérculos de Montgomery. Na sua periferia podem ser encontradas também unidades pilosebáceas com pêlos e folículos pilosos.

8.4 Lesões Não Neoplásicas

8.4.1 Anomalias do Desenvolvimento

Amastia: corresponde à ausência de formação de uma ou ambas as mamas, incluindo o mamilo.

Hipoplasia mamária: pode ser uni ou bilateral, congênita ou adquirida.

Macromastia ou hipertrofia mamária: é o crescimento excessivo da mama, com aumento do seu volume.

Inversão congênita do mamilo: representa a falha na eversão do mamilo durante o desenvolvimento intrauterino, uni o bilateral.

Ectopia e remanescentes da linha mamária: tecido ectópico pode ser encontrado em linfonodos axilares e ao longo da linha mamária, principalmente na parede torácica e vulva. Corresponde às anomalias do desenvolvimento mais comuns, sendo a polimastia referente à presença de mamas supranumerárias e politelia, à presença de mamilos supranumerários.

8.4.2 Inflamações

8.4.2.1 Reações a material exógeno e procedimentos prévios

Implantes de silicone podem gerar uma reação local na mama, com formação de uma cápsula fibrosa. Extravasamento do gel de silicone no estroma adjacente à prótese pode ser encontrado eventualmente, notando-se processo inflamatório crônico com reação gigantocelular do tipo corpo estranho e histiócitos vacuolados, por vezes contendo gotículas transparentes em espaços pseudocísticos. Calcificações também podem estar presentes. Outras complicações muito raras incluem fibromatose desmoide (Figura 8.4), doença autoimune e linfoma T anaplásico de grandes células associado a implante mamário.

Alterações secundárias a procedimentos prévios (Figura 8.4) como biópsias e cirurgias incluem hemorragia, fibrose de padrão cicatricial, processo inflamatório crônico com reação gigantocelular do tipo corpo estranho e necrose do tecido adiposo (esteatonecrose). Ocasionalmente, nota-se metaplasia escamosa em UDLTs adjacentes à área da biópsia prévia, notando-se glândulas cujas células epiteliais luminais são substituídas por células de padrão escamoso (Figura 8.4).

8.4.2.2 Ectasia ductal

É caracterizada pela presença de dilatação de ductos grandes subareolares, primariamente em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, com inflamação e fibrose periductais de intensidade variável. Os ductos contêm secreção rica em lipídeos e comumente observam-se histiócitos xantomizados. Menos frequentemente, há granulomas ou xantogranulomas. Clinicamente, pode simular câncer de mama.

8.4.2.3 Abscesso subareolar recidivante

Abscesso sub ou periareolar recidivante, também denominado por alguns autores de mastite periductal, é mais comum em mulheres adultas, especialmente nas lactantes. Entretanto, homens também podem ser afetados. Em ambos os sexos, há associação com o tabagismo.

As manifestações clínicas incluem nódulo subareolar doloroso, com fistulização recorrente e drenagem de material purulento através do mamilo e da pele areolar. A patogênese é variada. Em algumas mulheres, ocorre inversão do mamilo por fibrose cicatricial devido a outras lesões, predispondo a metaplasia escamosa, dilatação, ruptura e inflamação de ductos.

Microscopicamente, verifica-se processo inflamatório crônico agudizado ou não, com metaplasia escamosa e tampões córneos nos seios lactíferos, dilatação e ruptura ductais e fistulas entre os ductos e pele.

O tratamento é cirúrgico.

8.4.2.4 Mastites

Representam um conjunto de lesões inflamatórias da mama, algumas infecciosas, associadas a doenças sistêmicas, ou ainda idiopáticas.

Clinicamente, geralmente ocorre aumento doloroso das mamas, com eritema e edema difusos. Alguns casos simulam câncer de mama, com massa palpável e alterações suspeitas nos exames de imagem.

O tipo mais comum é a mastite aguda, geralmente bacteriana e associada à lactação, acontecendo sobretudo 2 a 3 semanas após o início da amamentação e acometendo cerca de 2 a 33% das puérperas.

Os principais agentes etiológicos são o *Staphylococcus aureus* e os estreptococos, que penetram a pele através de fissuras no complexo aréolo-papilar. Se não tratadas, podem evoluir com a formação de abscessos e fístulas. À microscopia, nota-se parênquima mamário com processo inflamatório denso de padrão misto, rico em neutrófilos.

Já as mastites crônicas granulomatosas (Tabela 8-1) podem ser causadas por fungos, micobactérias e parasitas, estando associadas a doenças sistêmicas infecciosas (paracoccidioidomicose, histoplasmose, actinomicose, tuberculose, esquistossomose, entre outras) ou não infecciosas (sarcoidose e poliangiite).

Uma forma rara de mastite é secundária à infecção por *Corynebacteria*, conhecida como mastite granulomatosa neutrofílica cística (Figura 8.4), a qual ocorre predominantemente em mulheres na idade reprodutiva (média de 35 anos) com história de gravidez. Finalmente, há casos de mastite granulomatosa idiopática, cuja etiologia é obscura.

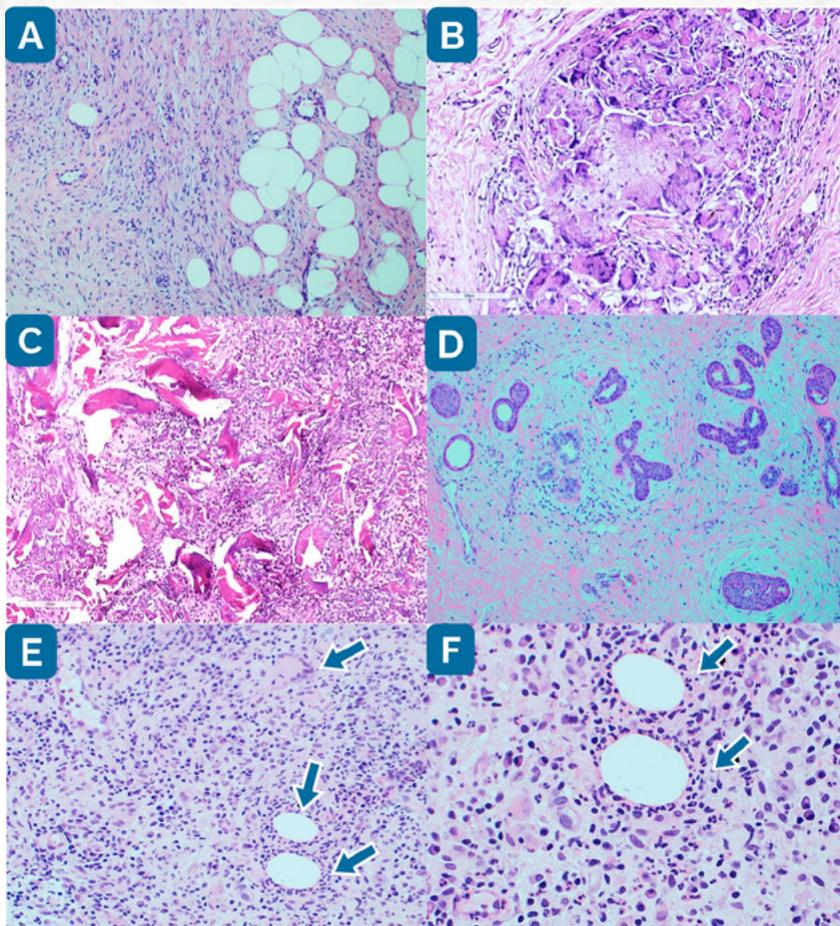


Figura 8.4.

8.4.2.5 Lobulite linfocítica (Mastopatia diabética ou Mastopatia linfocítica esclerosante)

É uma condição que afeta mulheres jovens ou de meia-idade, comumente associada a diabetes tipo 1. Entretanto, alterações morfológicas semelhantes foram observadas em associação a outras doenças autoimunes, como a tireoidite de Hashimoto.

A manifestação clínica principal é massa indolor, única ou múltipla, palpável ou detectada incidentalmente pela mamografia. Histologicamente, identifica-se fibrose de aspecto queloidiano, lobulocêntrica, periductal e perivascular, com miofibroblastos epitelioides; processo inflamatório crônico linfocítico periductal, perilobular e perivascular; atrofia de lóbulos e ductos.

8.4.3 Doenças Relacionadas com a Lactação

Abscessos, fístulas lactíferas, infartos e mastites agudas ocorrem mais frequentemente durante o período lactacional, enquanto outras lesões são próprias da lactação. Ademais, alterações similares às da lactação podem ocorrer focalmente em resposta a alguns estímulos, como fatores hormonais e uso de medicamentos, entre outros.

Galactocele: ocorre em geral após interrupção abrupta da lactação. É caracterizada pela presença de uma cavidade cística única, de parede fibrosa, localizada abaixo da aréola. O cisto é revestido por epitélio achatado e preenchido por secreção amorfa (leite) contendo histiócitos espumosos e cristais de colesterol.

Adenoma da lactação (hiperplasia lactacional nodular): observado na gravidez ou lactação, apresenta-se como massa palpável bem delimitada. Ocorre em decorrência de uma resposta exagerada aos níveis hormonais aumentados do período, não sendo considerado uma neoplasia verdadeira. À microscopia, nota-se lesão circunscrita composta de agregados de lóbulos hiperplásicos coalescentes, cujas células epiteliais exibem alterações lactacionais (Figura 8.5).

8.4.4 Hiperplasia Pseudoangiomatosa do Estroma (PASH)

A hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma (do inglês, pseudoangiomatous stromal hyperplasia - PASH) corresponde a uma proliferação miofibroblástica benigna que simula uma lesão vascular. Geralmente representa um achado microscópico incidental em biópsias mamárias, entretanto, pode também se manifestar clinicamente como um nódulo palpável ou detectado no exame de imagem. A avaliação histológica revela espaços anastomosantes complexos, em fenda, permeados por estroma colagenoso denso (Figura 8.5). Por vezes, notam-se miofibroblastos fusiformes ao redor de tais espaços, imitando células endoteliais. Não há risco aumentado para câncer de mama e a importância clínica está no diagnóstico diferencial com lesões vasculares mamárias, particularmente com angiossarcoma.

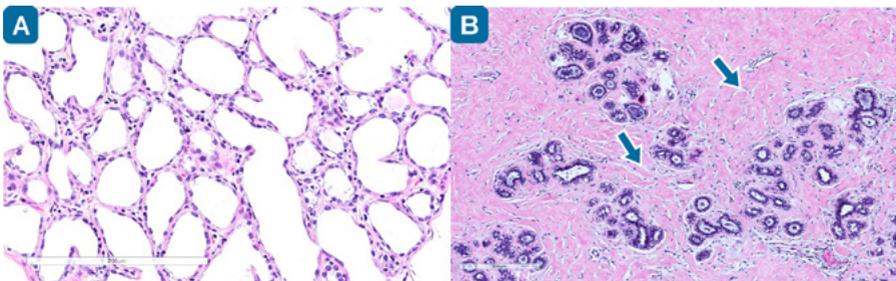


Figura 8.5.

8.4.5 Lesões Não Proliferativas da Mama (Alterações Fibrocísticas)

Alterações fibrocísticas são as lesões mais comuns da mama em mulheres na pré-menopausa, especialmente entre 30 e 45 anos de idade. Ocorrem em decorrência da involução senil e do estímulo repetido pelos hormônios sexuais, com um desequilíbrio na resposta ao estímulo hormonal cíclico. Muitas mulheres podem ser assintomáticas, porém as lesões podem apresentar-se clinicamente como dor ou maior sensibilidade nas mamas,

massa palpável e áreas irregulares mais firmes, com acentuação das manifestações no período pré-menstrual. Nos exames de imagem, nódulo, densidade assimétrica ou microcalcificações podem estar presentes. Histologicamente, incluem a presença de uma ou mais das seguintes alterações: cistos, metaplasia apócrina, adenose e fibrose estromal (Figura 8.6 e 8-7). Tais lesões não estão associadas ao aumento do risco de câncer de mama, sendo que sua relevância clínica se restringe ao diagnóstico diferencial com carcinomas.

Cistos: são estruturas arredondadas, de tamanho variável, revestidas por epitélio simples plano e derivadas da dilatação dos ácinos da UDLT. Geralmente são microscópicos, porém, quando confluentes, podem ser visualizados à macroscopia.

Metaplasia apócrina: é caracterizada pela presença de células poliédricas de tamanho aumentado, apresentando citoplasma amplo, eosinofílico e granular, além de núcleos redondos com nucléolos evidentes. O epitélio de padrão apócrino por vezes forma micropapilas ou papilas, sendo esta lesão designada como alteração ou hiperplasia papilar apócrina.

Fibrose estromal: corresponde ao aumento variável na quantidade de tecido conjuntivo denso extra e intralobulares, podendo obliterar ductos e ácinos.

Adenose: como é considerada uma lesão proliferativa epitelial da mama, será descrita a seguir, porém faz parte do grupo das alterações fibrocísticas.

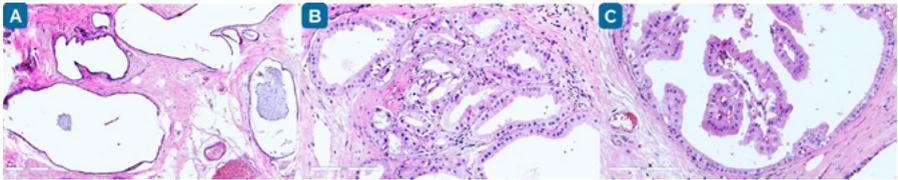


Figura 8.6.

8.4.6 Lesões Proliferativas Epiteliais Benignas da Mama

8.4.6.1 Adenose

A adenose simples (Figura 8.7) refere-se ao aumento do número de ácinos de determinada UDLT, levando ao aumento do lóbulo. Não há risco aumentado de câncer de mama nestes casos. Diante da presença de fibrose do estroma intralobular com consequente distorção dos ácinos, que ficam alongados e comprimidos, a lesão é chamada de adenose esclerosante (Figura 8.7). Nela encontramos uma proliferação lobulocêntrica de ácinos/dúctulos, juntamente com a proliferação estromal.

Associa-se a pequeno risco (1,2 a 2x) de evolução para carcinoma. No diagnóstico diferencial com malignidade, é importante a observação da camada de células mioepiteliais circundando as glândulas distorcidas. Estudo imuno-histoquímico com marcadores mioepiteliais (p63, calponina, SMMS) pode ser útil em casos desafiadores.

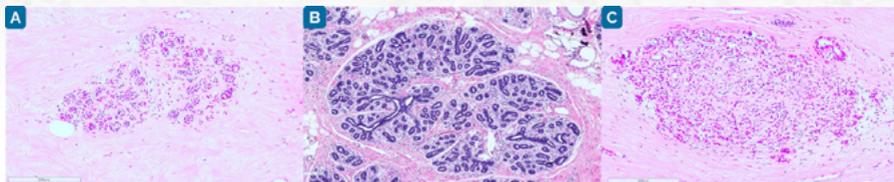


Figura 8.7.

8.4.6.2 Cicatriz radial e lesão esclerosante complexa

Representam lesões benignas compostas por uma proliferação lobulocêntrica de glândulas e túbulos geralmente alongados e distorcidos, imersos em tecido conjuntivo fibroso ou fibroelástico. Podem coexistir adenose, cistos, metaplasia apócrina, hiperplasias epiteliais (ver adiante, Lesões epiteliais proliferativas ductais e lobulares) e papilomas.

Na cicatriz radial (ou radiada), identifica-se centro fibroelástico a partir do qual irradiam-se estruturas glandulares circunferencialmente, com aspecto estrelado e tamanho de 1 a 9 mm.

A lesão esclerosante complexa (Figura 8.8) é maior (tamanho em geral acima de 10 mm) e tem aparência menos organizada, podendo exibir aspecto suspeito à mamografia. Também é possível a associação com carcinoma ductal *in situ*, neoplasia lobular não-invasiva e carcinoma invasivo.

Em casos selecionados, imuno-histoquímica com marcadores mioepiteliais pode ser empregada para a diferenciação com o carcinoma tubular e carcinoma invasivo de tipo não-especial bem diferenciado.

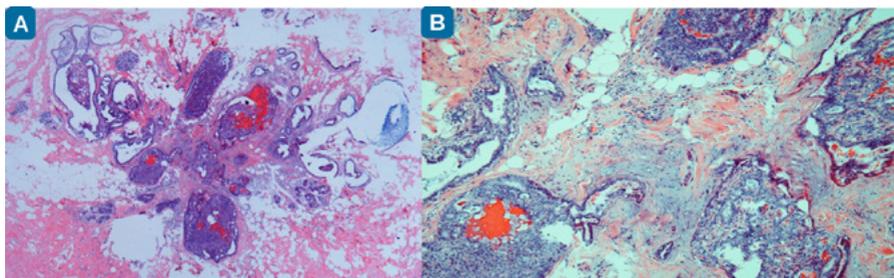


Figura 8.8.

8.4.6.3 Lesões epiteliais proliferativas ductais e lobulares

Este grupo compreende um espectro de lesões, conhecidas como hiperplasias ductais e lobulares, caracterizadas pela proliferação do epitélio luminal no interior de ductos ou ácinos/dúctulos mamários. Surgem e frequentemente estão confinadas às UDLTs, mas podem se estender aos ductos extralobulares. São usualmente assintomáticas, sendo diagnosticadas incidentalmente em biópsias realizadas por outras indicações. Sua importância reside na associação com o risco aumentado de câncer de mama, cuja magnitude é variável.

As lesões epiteliais proliferativas ductais (Tabela 8-2) vão desde proliferações simples

e sem atipias, até lesões complexas atípicas, com a possibilidade de progressão para carcinoma invasivo. Abrangem a hiperplasia ductal usual (Figura 8.9) e a hiperplasia ductal atípica (Figura 8-10), bem como as lesões de células colunares e a atipia epitelial plana. Tanto critérios citológicos como arquiteturais bem estabelecidos devem ser empregados para o diagnóstico diferencial.

Lesões de células colunares (Figura 8.11) constituem um espectro de lesões que compreendem a alteração e hiperplasia de células colunares, ambas sem atipias citológicas, e a atipia epitelial plana. As UDLTs envolvidas são aumentadas e revestidas por células colunares, notando-se dilatação dos ácinos de magnitude variável, decapitação apical de secreção e, frequentemente, microcalcificações intraluminais. A atipia epitelial plana é considerada uma lesão clonal neoplásica na qual o epitélio normal das UDLTs é substituído por uma ou mais camadas de células cuboidais ou colunares monomórficas, com aumento da relação núcleo/citoplasma e hiper cromasia nuclear.

Devido à associação com microcalcificações intraluminais, é comum que sejam diagnosticadas em biópsias mamárias por agulha indicadas após mamografias de rastreamento. Maiores detalhes sobre os achados morfológicos desse espectro de lesões estão descritos na Tabela 8-2.

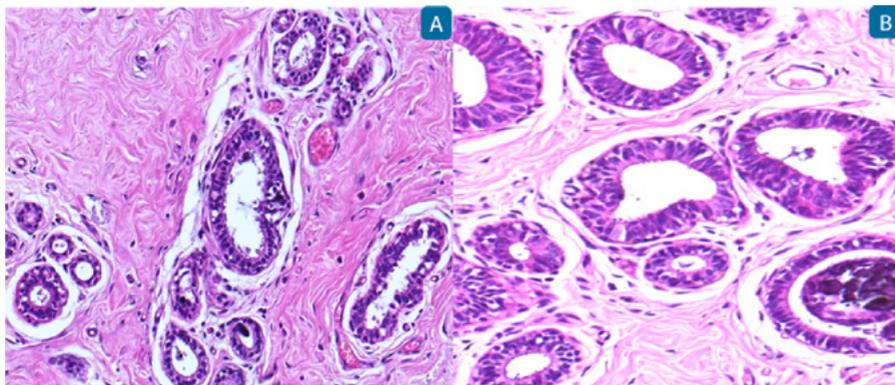


Figura 8.11.

Em relação às lesões epiteliais proliferativas lobulares, são denominadas em conjunto neoplasia lobular não-invasiva de acordo com a terminologia adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2019, compreendendo a hiperplasia lobular atípica (Figura 8.12) e o carcinoma lobular *in situ* (CLIS).

Este mais comumente é do tipo clássico, porém há ainda duas variantes reconhecidas, bem mais raras: CLIS pleomórfico (Figura 8.13) e CLIS florido. Acometem mulheres particularmente na pré-menopausa, entre 40 e 49 anos de idade, sendo clinicamente ocultas e usualmente não detectáveis à mamografia. São tipicamente multicêntricas (60 a 80% dos casos) e podem também ser bilaterais (25 a 30% dos casos).

A hiperplasia lobular atípica (HLA) representa uma proliferação neoplásica não invasiva de células epiteliais pequenas, arredondadas e descoesas, que preenchem e expandem menos de 50% dos ácinos de uma UDLT, porém sem distensão acinar significativa. O risco

relativo de evolução para câncer de mama é de 4 a 5 vezes em comparação com a população feminina geral.

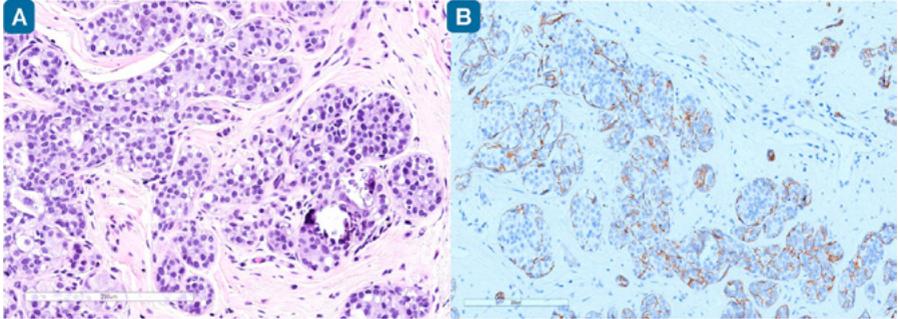


Figura 8.12.

O CLIS clássico (Figura 8.13) é composto por células neoplásicas semelhantes às da HLA, que comprometem mais de 50% dos ácinos de uma UDLT, com distensão acinar e podendo estender-se de forma pagetoide aos ductos. O risco de progressão para carcinoma invasivo aumenta cerca de 1 a 2% ao ano, para ambas as mamas, com um risco relativo de 8 a 10 vezes e um risco absoluto cumulativo de 30 a 40% ao longo da vida. O carcinoma invasivo subsequente pode ser ductal ou lobular.

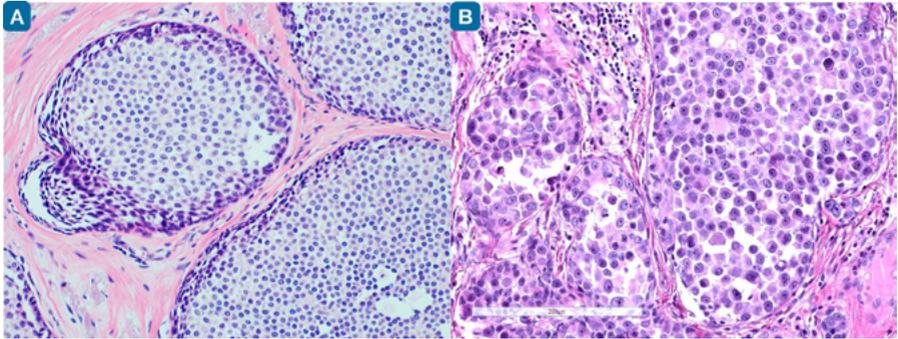


Figura 8.13.

À imuno-histoquímica, tanto a HLA como o CLIS apresentam perda de expressão da E-caderina (Figura 8.12), uma proteína de adesão celular.

Além disso, são, em geral, positivos para receptores de estrógeno e de progesterona e negativos para o receptor do fator de crescimento epidérmico 2 (HER2), citoceratinas de alto peso molecular (como a CK5/6) e p53.

O tratamento do CLIS clássico é controverso e inclui desde o acompanhamento clínico com ou sem quimioprevenção (uso de tamoxifeno) até a mastectomia bilateral profilática.

8.5 Neoplasias Benignas

8.5.1 Adenomas

Adenoma é um termo genérico empregado para designar qualquer tumor epitelial glandular benigno. Na mama, são derivados da proliferação de células na UDLT, resultando na formação de um nódulo, o qual pode ser detectado no exame clínico e de imagem. Podem conter proporções variáveis de glândulas, tecido conjuntivo fibroso e tecido adiposo, sendo que o componente predominante definirá a terminologia mais adequada. Quando são constituídos por estruturas tubulares pequenas e ovaladas, revestidas por dupla camada de células epiteliais e mioepiteliais, com escassa quantidade de estroma de permeio, são chamados de adenoma tubular. No adenoma ductal, por outro lado, nota-se cápsula fibrosa, estroma esclerótico abundante e glândulas alongadas distorcidas.

8.5.2 Adenoma do Mamilo

Trata-se de uma entidade neoplásica pouco comum, localizada na porção superficial do mamilo e que também já foi conhecida como papilomatose florida do mamilo, adenomatose florida e papilomatose ductal subareolar. Apresenta-se com dor, irritação, prurido ou ulceração no mamilo. Nódulo retroareolar palpável e derrame papilar sanguinolento podem ser observados eventualmente.

À microscopia (Figura 8.14), é caracterizado por uma proliferação relativamente circunscrita de ductos e glândulas, usualmente exibindo graus variáveis de hiperplasia epitelial, localizada no estroma do mamilo e podendo se estender para a epiderme. Três padrões distintos foram descritos na literatura: adenomatoso, papilomatoso e papilomatoso esclerosante. Papilomas, adenose esclerosante, metaplasia escamosa, cistos epidérmicos e necrose também podem coexistir.

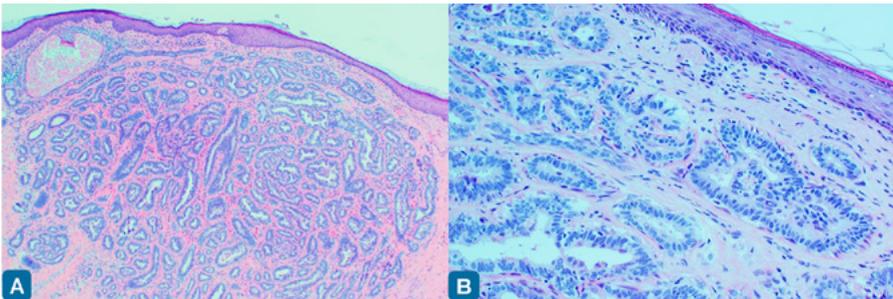


Figura 8.14.

8.5.3 Papiloma Intraductal

Neoplasia epitelial benigna que se origina em um ducto de localização central (papiloma solitário) ou periférica (papiloma múltiplo ou micropapiloma), sendo constituída por projeções papilíferas com eixos conjuntivo-vasculares revestidos por células epiteliais e mioepiteliais sem atipias e com baixa atividade mitótica.

Como os papilomas centrais acometem ductos grandes subareolares, comumente manifestam-se com derrame papilar seroso ou sanguinolento. A presença de nódulo palpável é menos frequente. Papilomas periféricos envolvem a UDLT, sendo geralmente múltiplos e clinicamente ocultos. Esses estão relacionados a risco relativo de câncer de mama de cerca de 2 vezes.

Histologicamente (Figura 8.15), as papilas são compostas por uma ou mais camadas de células epiteliais cuboidais ou colunares, que podem apresentar hiperplasia ductal usual, metaplasia apócrina e metaplasia escamosa. Focos de hiperplasia ductal atípica e de carcinoma ductal *in situ* também podem estar presentes, principalmente nos papilomas periféricos.

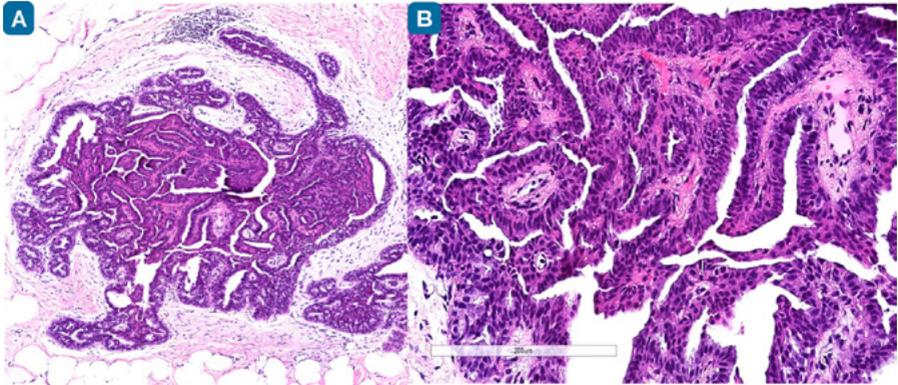


Figura 8.15.

8.5.4 Hamartoma

Lesão benigna nodular bem delimitada e encapsulada, constituída por componentes normais da mama, como ductos, lóbulos, tecido conjuntivo fibroso e tecido adiposo, em quantidades variáveis (Figura 8.16). Podem manifestar-se clinicamente como massas palpáveis circunscritas e, à ultrassonografia, observa-se ecogenicidade heterogênea intralésional.

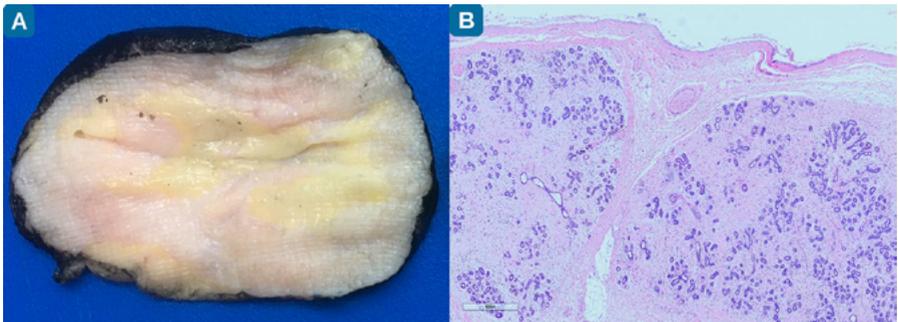


Figura 8.16.

8.5.5 Neoplasias Fibroepiteliais

Tumores fibroepiteliais da mama são neoplasias bifásicas mistas, originadas nas unidades ductulolobulares terminais, as quais revelam proliferação de componentes epitelial e estromal, incluindo o fibroadenoma e o tumor *phyllodes*.

8.5.5.1 Fibroadenoma

Descrição do caso clínico (Figura 8.17)

Paciente do sexo feminino, 22 anos, sentiu um “caroço” na mama direita e procurou o ginecologista.

Durante a anamnese, relata aparecimento do nódulo indolor há 3 meses, sem crescimento durante o período. Nega outros sintomas.

Ao exame físico, foi identificada lesão palpável no quadrante ífero-medial da mama direita, indolor, bem delimitada, móvel e de consistência firme, medindo cerca de 2,0 cm de diâmetro. Mama esquerda, pele, mamilo e axila sem alterações relevantes.

É submetida a uma ultrassonografia das mamas, a qual comprovou a presença de nódulo hipoeicoico circunscrito, medindo 19 x 15 mm, localizado no quadrante ífero-medial da mama direita.

Solicitada biópsia aspirativa por agulha fina da lesão de mama direita.

Hipótese Diagnóstica

Fibroadenoma

A saber

O fibroadenoma representa uma lesão benigna muito comum da mama, especialmente em mulheres jovens, sendo o tumor mamário benigno mais frequente em pacientes de até 30 anos. Habitualmente manifesta-se como nódulo indolor ou anormalidade radiográfica. No ultrassom ou mamografia, observa-se lesão nodular ovalada e bem delimitada.

Características macroscópicas:

Macroscopicamente, observa-se nódulo circunscrito, lobulado, de cor branco-acinzentada e consistência firme-elástica.

Características microscópicas:

Histologicamente, fibroadenomas são compostos pela proliferação bifásica de componentes epitelial e estromal. O primeiro é constituído por elementos glandulares revestidas são compostos por duas camadas celulares: uma camada epitelial interna e uma camada mioepitelial externa. Já o estroma é de tecido conjuntivo, usualmente com baixa celularidade e sem atipias, podendo exibir aspecto hialinizado ou mixoide.

Terminologia:

Fibroadenoma FA

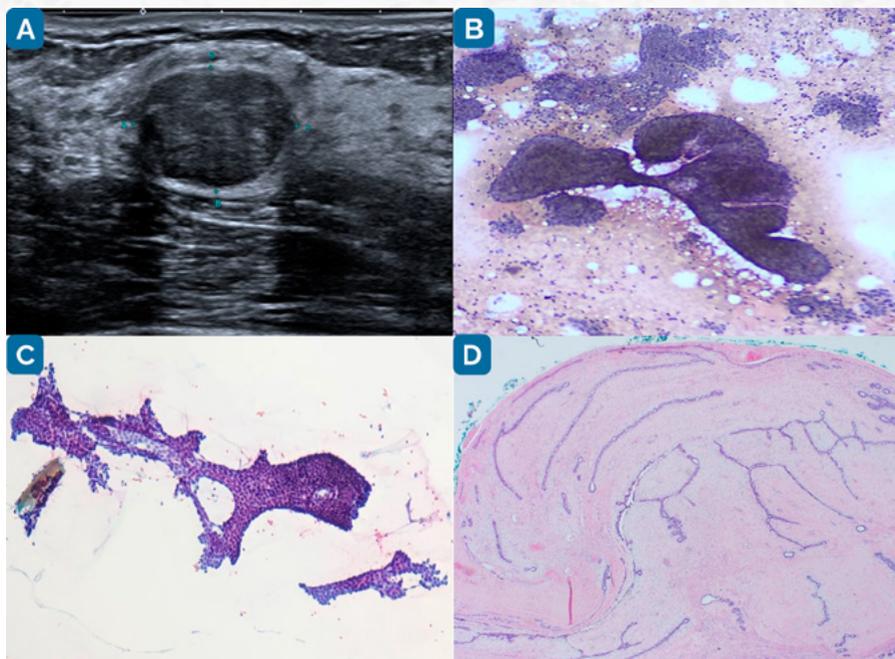


Figura 8.17.

Fibroadenomas geralmente apresentam-se como nódulo palpável, circunscrito, firme-elástico, móvel e indolor, acometendo predominantemente em adolescentes e mulheres jovens, até os 35 anos de idade. É hormônio-sensitivo e pode crescer rapidamente durante a gravidez.

À macroscopia, é sólido, ovalado, tem bordas bem definidas e consistência elástica. Aos cortes, a superfície é lobulada e esbranquiçada.

Histologicamente (Figura 8.18), fibroadenomas (Tabela 8-3) podem exibir padrão pericanalicular, com células estromais dispostas concentricamente ao redor de ductos de luz aberta; ou padrão intracanalicular, com canálculos epiteliais circundados e comprimidos por tecido conjuntivo abundante. Os ductos e canálculos são revestidos por dupla camada de células epiteliais e mioepiteliais. Várias outras lesões benignas podem ser observadas no interior do fibroadenoma, como metaplasia apócrina, cistos, adenose esclerosante e hiperplasias epiteliais. Raramente, carcinoma *in situ* e invasivo podem ser encontrados.

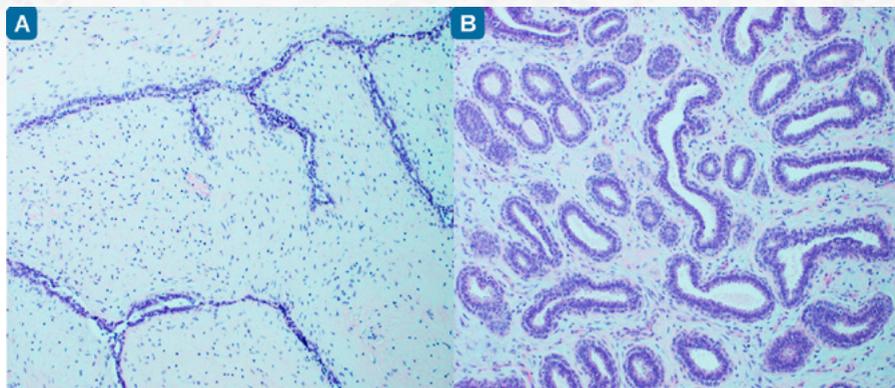


Figura 8.18.

O fibroadenoma juvenil ocorre em mulheres muito jovens e tem padrão pericanalicular, com estroma mais celular e hiperplasia ductal usual associada. Fibroadenomas complexos representam 20% dos casos e são definidos pela presença de cistos maiores que 3 mm, adenose esclerosante, microcalcificações intraluminais ou metaplasia apócrina; estão relacionados a risco relativo baixo (2 a 3 vezes maior) de carcinoma.

8.5.5.2 Tumor *phyllodes*

Manifesta-se como massa unilateral, firme, móvel e indolor, tipicamente de crescimento rápido. Diferentemente do fibroadenoma, é uma neoplasia rara, que corresponde a apenas 0,3-1% de todos os tumores primários da mama e predominando em mulheres de mais idade, com média de 40 a 50 anos. O comportamento biológico é diverso, sendo as neoplasias categorizadas em benignas, *borderlines* ou malignas (Tabela 8-3).

Macroscopicamente, a lesão é circunscrita e firme, notando-se superfície de corte heterogênea, com áreas císticas e fendas contendo estruturas foliáceas (do grego: *phyllon* = folha; *eidos* = forma). Hemorragia e necrose podem estar presentes.

À microscopia (Figura 8.19), tumores *phyllodes* caracteristicamente exibem padrão intracanalicular proeminente, com projeções tipo *dedo de luva* para o interior dos lúmens dilatados (arquitetura foliácea). Além disso, há aumento da celularidade estromal, que pode ser discreto, moderado ou acentuado. As bordas podem ser bem definidas, focalmente permeativas ou extensamente infiltrativas.

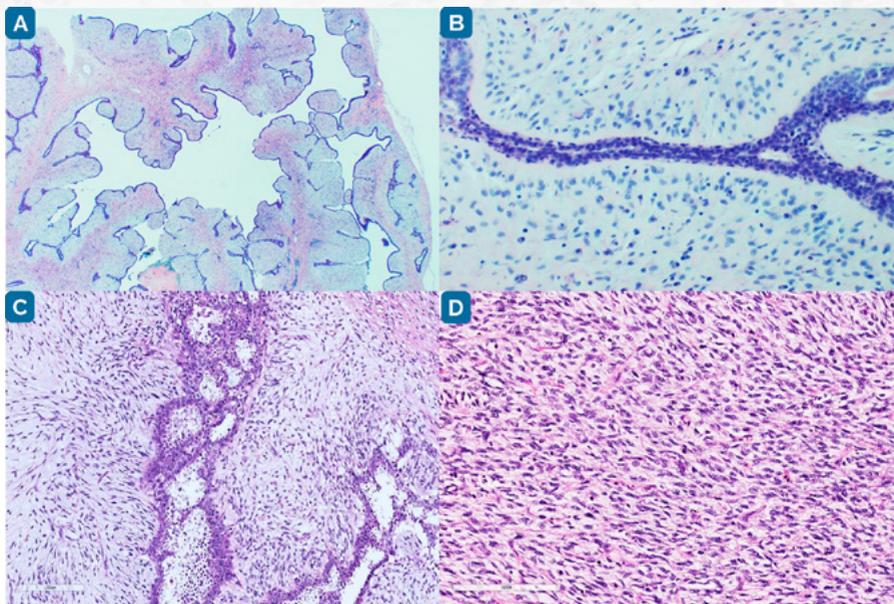


Figura 8.19.

O tratamento dos tumores benignos e *borderline* é cirúrgico, com indicação de ressecção com margens de segurança. Pacientes com tumores muito grandes ou malignos devem ser submetidos a mastectomia simples. Abordagem axilar não é necessária, uma vez que metástases linfonodais são raras. Quimioterapia adjuvante é oferecida em alguns casos de malignidade.

Recidivas locais ocorrem em 21% dos casos, sendo mais frequente nas lesões malignas. A disseminação em geral ocorre por via hematogênea e as metástases, quando acontecem, são representadas pelo componente estromal da neoplasia. Cerca de 3 a 12% dos tumores *phyllodes* malignos evoluem com metástase, estando associados com prognóstico desfavorável.

8.5.6 Tumores Mesenquimais

Muitos tumores mesenquimais benignos e de comportamento biológico indeterminado que ocorrem em outros locais podem também ser encontrados na mama, compreendendo os lipomas, neurofibromas, schwannomas, hemangiomas, tumores de células granulares, leiomiomas e tumores fibroblásticos/miofibroblásticos como o miofibroblastoma, a fasciíte nodular e a fibromatose desmoide da mama (Figura 8.04). Lipomas, hemangiomas, miofibroblastomas e a fibromatose desmoide são as lesões mais frequentes desse grupo. Essa última é considerada uma neoplasia de comportamento biológico indeterminado, localmente agressiva, associada a recidivas em cerca de 25% dos casos. Origina-se no parênquima mamário ou na fáscia peitoral. É composta pela proliferação de células fusiformes uniformes fibroblásticas/miofibroblásticas, com núcleos alongados ou ovalados e limites celulares indistintos, sem atipias citológicas significativas e com baixa atividade

mitótica, dispostas em fascículos arqueados, “encarcerando” UDLTs/ductos do parênquima mamário normal e infiltrando o tecido fibroadiposo do estroma.

8.6 Neoplasias Malignas

8.6.1 Carcinomas

Descrição do caso clínico (Figura 8.20)

Paciente do sexo feminino, 56 anos, assintomática, realizou mamografia anual de rastreamento por indicação do ginecologista, que havia identificado, ao exame físico, nódulo palpável, firme e de limites irregulares na mama esquerda. Ao exame de imagem, foi confirmada a presença de lesão densa e espiculada, com microcalcificações associadas, localizado na mama esquerda, e categorizada pelo radiologista como BI-RADS 5 (BI-RADS significa *Breast Imaging and Reporting Data System*, um sistema de avaliação estabelecido pelo Colégio Americano de Radiologia e adotado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, CBR).

A paciente foi então encaminhada ao mastologista, que a examinou e solicitou uma biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) da lesão de mama esquerda.

Ao exame físico, a lesão da mama esquerda permanecia estável, não sendo detectadas outras alterações nas mamas e axilas. Pele e mamilo dentro dos limites da normalidade.

Hipótese Diagnóstica

Carcinoma invasivo da mama

A saber

Carcinomas de mama, que incluem lesões in situ e invasivas, são os tumores mamários malignos mais frequentes e a principal causa de morte por câncer em mulheres no mundialmente.

A maioria dos carcinomas invasivos manifesta-se como uma massa palpável e/ou como uma anomalia mamográfica. Ocasionalmente, o tumor primário é oculto, sendo identificado apenas depois do diagnóstico de uma metástase regional linfonodal ou uma metástase à distância. Outras apresentações incluem derrame papilar, doença de Paget da mama, alterações da pele e carcinoma inflamatório.

O laudo patológico deve relatar todos os achados diagnósticos, prognósticos e preditivos a uma equipe multidisciplinar de cirurgiões, oncologistas clínicos, radioterapeutas e outros especialistas; entre os parâmetros prognósticos estão o tipo histológico e grau histológicos, invasão angiolinfática peritumoral e status linfonodal axilar; entre os fatores preditivos estão a expressão de receptor de estrógeno, receptor de progesterona e HER2, que determinam a probabilidade de resposta a tratamentos específicos (terapia endócrina e bloqueio anti-HER2).

Características macroscópicas:

Macroscopicamente (Figura 8.20), usualmente observa-se massa espiculada ou irregular, firme e pardo-esbranquiçada. Eventualmente, alguns tipos de carcinomas invasivos podem apresentar-se como lesão de aspecto nodular, circunscrita ou lobulada.

Características microscópicas:

Carcinomas invasivos da mama compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias epiteliais malignas, com evolução clínica e resposta terapêutica diversa, sendo a grande maioria adenocarcinomas originados dos elementos glandulares.

São categorizados em tipos histológicos, a depender da arquitetura, padrões de crescimento e aspectos citonucleares. Há ainda graus histológicos e subtipos moleculares distintos.

O tipo histológico mais comum é o carcinoma invasivo de tipo não-especial, seguido pelo carcinoma lobular invasivo.

Terminologia:

Neoplasia lobular não-invasiva (Carcinoma lobular in situ CLIS); Carcinoma ductal in situ CDIS; Carcinoma invasivo de tipo não-especial CI NST; Carcinoma invasivo de tipo especial (especificar o tipo histológico); Carcinoma invasivo de tipo misto (especificar os tipos histológicos encontrados e suas respectivas porcentagens em relação à massa tumoral)

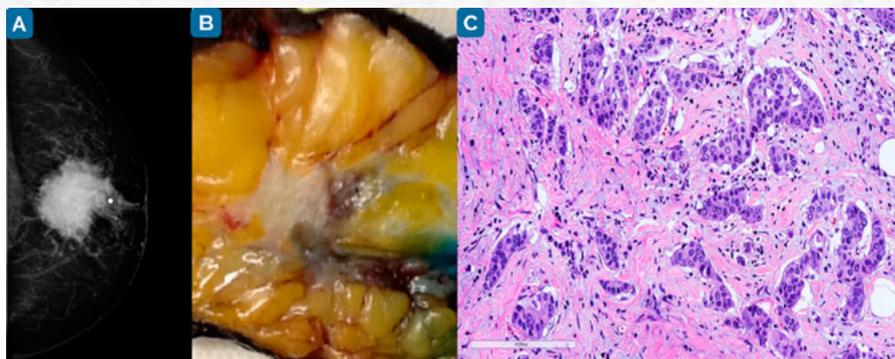


Figura 8.20.

Os carcinomas representam o tipo de tumor maligno mais comum na mama e, quanto à localização e à extensão, são classificados em *in situ* e invasivos, sendo divididos nos tipos principais ductal e lobular. Anteriormente, acreditava-se que tinham origens nos ductos e lóbulos, respectivamente. No entanto, atualmente, sabe-se que ambos se originam na UTDL. É importante pontuar ainda que o carcinoma lobular *in situ* foi retirado da categoria anatómica Tis da 8ª edição do Estadiamento do Câncer de Mama estabelecido pelo *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC), por não ser manejado efetivamente como uma neoplasia maligna. Por conseguinte, apenas o carcinoma ductal *in situ* e a Doença de Paget da mama são incluídos no referido estágio da doença (ver adiante, Estadiamento do câncer da mama).

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada em mulheres (24% de todos os casos), sendo superada em frequência somente pelo câncer de pele não-melanoma. Corresponde também à principal causa de óbitos neste grupo. Mundialmente, com o envelhecimento da população, a incidência tem sido crescente, com 2,1 milhões de novos casos registrados em 2018 e 627.000 mortes estimadas. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) aponta uma estimativa de incidência de 66.280 mil casos novos de câncer mama em 2020, representando 30% dos tumores malignos entre as mulheres (61,6 casos novos a cada 100.000 mulheres).

8.6.1.1 Etiologia e fatores de risco

A etiologia do câncer de mama é multifatorial e inclui fatores hormonais, reprodutivos, dietéticos e genéticos. Estudos epidemiológicos indicam associação com o estilo de vida de países industrializados ocidentais, sendo a incidência mais elevada nos Estados Unidos e norte da Europa. Tal estilo de vida inclui dieta hipercalórica rica em gorduras animais e proteínas, sedentarismo, primiparidade em idades mais avançadas, nuliparidade ou baixa paridade e redução do tempo de amamentação.

Influências hormonais têm extrema relevância e a doença acomete mais rotineiramente mulheres com menarca precoce, primíparas tardias, nulíparas ou de baixa paridade, resultando em estímulo estrogênico prolongado. O uso de hormônios esteroides exógenos (derivados de estrógeno e progesterona) também exercem um papel importante. O denominador comum é a estimulação estrogênica em células geneticamente suscetíveis. Consequentemente, a terapia de reposição hormonal na menopausa está relacionada a

um aumento no risco de câncer de mama de uma a duas vezes. Quando a reposição é superior a 5 anos, este risco aumenta.

As taxas de incidência do câncer de mama também aumentam com a idade, sendo que a faixa etária maior que 50 anos implica em um risco quatro vezes superior. Outro dado está relacionado ao consumo de álcool, que tem sido consistentemente associado a um aumento do risco, enquanto altos níveis de exercícios físicos estão relacionados à sua diminuição.

História familiar é reconhecidamente um fator de risco importante, com um terço das mulheres com câncer de mama apresentando história familiar de um ou mais parentes de primeiro grau com a mesma neoplasia. História pessoal de câncer do ovário ou do endométrio também aumentam o risco de câncer de mama em duas a quatro vezes. Outros fatores de risco incluem: exposição à radiação ionizante e história de algumas doenças benignas da mama.

Vários genes estão implicados no aumento na suscetibilidade ao câncer da mama, sendo 5 a 10% dos casos considerados hereditários ou familiares, quando associados a mutações germinativas específicas. Os genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* são os mais comumente envolvidos (síndrome de câncer de mama e ovário familiares), sendo responsáveis por cerca de 90% dos casos hereditários, com alta penetrância. Em carcinomas esporádicos, mutações nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* são encontradas em menos de 5% dos casos. Polimorfismos adicionais e outros genes foram descritos, como mutações em *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *ATM* (ataxia-telangiectasia), *CHEK2*, entre outros.

Finalmente, as lesões proliferativas epiteliais atípicas da mama (hiperplasias ductais e lobulares atípicas, carcinoma *in situ*) constituem fatores de risco elevado para carcinoma invasivo (ver anteriormente, Lesões proliferativas epiteliais ductais e lobulares).

8.6.1.2 Carcinoma *in situ*

Proliferação não-invasiva de células epiteliais neoplásicas malignas, confinada ao sistema ductal-lobular da mama e limitada pela membrana basal, ou seja sem invasão do estroma ou de vasos sanguíneos e linfáticos. Representa cerca de 25% dos casos de câncer de mama, com aumento significativo da detecção após a introdução das mamografias de rastreamento.

Representa um grupo heterogêneo de lesões, com características clínicas, morfológicas e evolutivas diversas. O risco de progressão para carcinoma invasivo também varia, sendo que nem todos os carcinomas *in situ* evoluem com invasão estromal.

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

É o tipo mais comum de carcinoma *in situ*, compreendendo cerca de 70 a 90% dos casos. É caracterizado pela proliferação segmentar de células epiteliais coesas restritas a ductos e lóbulos, demonstrando uma variedade de padrões arquiteturais e graus de atipias citológicas. É considerado lesão precursora não-obrigatória do carcinoma invasivo da mama.

A idade média ao diagnóstico é de 50 a 59 anos, sendo a doença usualmente unifocal e unilateral. É identificado através da mamografia em 85% das lesões, devido à presença de microcalcificações lineares, pleomórficas ou ramificadas. Outros achados abrangem densidade assimétrica e distorção arquitetural. Raramente, forma massa palpável. Descarga papilar e doença de Paget (ver adiante, Doença de Paget da mama) também podem ser encontradas.

À macroscopia, habitualmente não há alterações evidentes. Para facilitar a identificação e estimativa da dimensão do CDIS, o espécime pode ser radiografado, permitindo o seu mapeamento e amostragem adequada. Ocasionalmente, lesões de alto grau podem ser visualizadas por estarem relacionadas à presença de material necrótico abundante no interior de ductos ou de fibrose estromal periductal exuberante.

Histologicamente (Figura 8.21), são categorizados em CDIS de baixo grau nuclear (ou grau nuclear 1), grau nuclear intermediário (ou grau nuclear 2) e alto grau nuclear (ou grau nuclear 3), de acordo com a morfologia citonuclear (pleomorfismo nuclear, tamanho do núcleo e nucléolo, contorno da membrana nuclear e padrão da cromatina). A presença e extensão da necrose também deve ser observada (necrose tipo *punctata* ou comedonecrose), sendo muito incomum no CDIS de baixo grau e frequente no de alto grau, em geral apresentando-se com comedonecrose. Esta é definida como material amorfo eosinofílico granular contendo debris nucleares, identificado no interior dos lúmens ductais acometidos. Padrões arquiteturais incluem o sólido, cribriforme, micropapilar e papilífero.

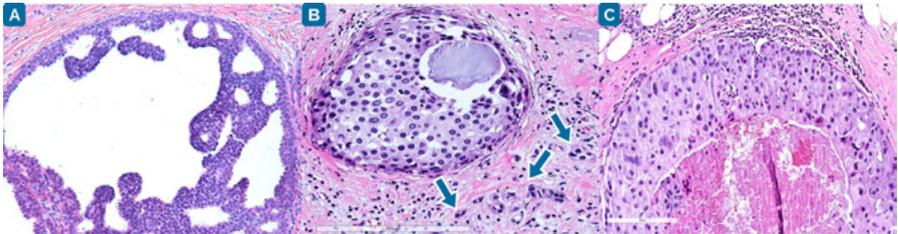


Figura 8.21.

Em relação ao imunofenótipo, 75% dos CDIS são positivos para receptor de estrógeno e a negatividade para citoceratinas de alto peso molecular, como a CK5/6 é observada na maioria dos casos. A superexpressão de HER2 é mais frequente do que nos carcinomas invasivos, principalmente nas lesões de alto grau, sendo detectada em cerca de 50% dos casos como um todo.

O tratamento do CDIS objetiva à completa erradicação da doença, com cirurgia, radioterapia e tamoxifeno (nos casos positivos para os receptores hormonais). O prognóstico é excelente, com taxas elevadas de cura, sendo os óbitos relacionados a carcinoma invasivo oculto ou a recidivas do CDIS, o qual em 50% dos casos recorre como doença invasiva. Os fatores relacionados a recorrência são: idade (< 45 anos); alto grau nuclear; comedonecrose; maiores dimensões da lesão; margens comprometidas pela neoplasia.

Doença de Paget da mama

Representa de 1 a 4% dos carcinomas de mama, caracterizando-se por lesão eczematosa ou eritematosa localizada no mamilo, determinada pela disseminação intraepidérmica de células epiteliais malignas de carcinoma ductal *in situ* (24 a 43% dos casos) ou invasivo (53 a 64% dos casos) para a pele. Na grande maioria dos casos, identifica-se CDIS ou carcinoma invasivo no parênquima mamário subjacente. Quando há apenas doença de Paget, a mesma é estadiada como Tis (Paget) no estadiamento da AJCC. As células neoplásicas são grandes, contendo núcleos vesiculosos, nucléolos evidentes e citoplasma claro (Figura 8.22), devido à presença de mucina (positiva para PAS e mucicarmin). Há expressão de HER2 em praticamente todos os casos, bem como positividade para citoceratina 7 (Figura 8.22). O principal diagnóstico diferencial é com melanoma.

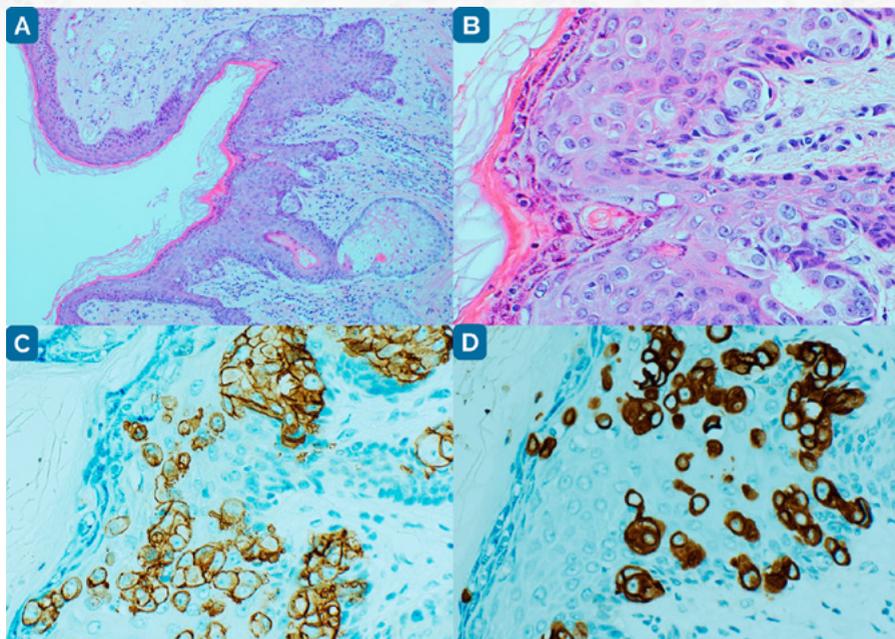


Figura 8.22.

Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)

Corresponde a cerca de 10 a 30% dos carcinomas *in situ* da mama e foi abordado previamente no tópico Neoplasia lobular não-invasiva.

8.6.1.3 Carcinoma microinvasivo

É caracterizado pela extensão das células neoplásicas para além da membrana basal do sistema ductal-lobular da mama, infiltrando o estroma, porém em uma extensão de até 1,0 mm de dimensão (Figura 8.21). Mesmo que haja múltiplos focos de microinvasão estromal, se todos forem menores ou iguais a 1,0 mm, o carcinoma ainda é considerado microinvasivo, sendo estadiado como T1mi (estadiamento da AJCC). O prognóstico em geral é favorável, com taxa de mortalidade câncer-específica em 20 anos variando de 7 a 10%.

8.6.1.4 Carcinoma invasivo

O termo “carcinoma invasivo da mama” refere-se a um grupo extremamente heterogêneo de neoplasias epiteliais malignas, com curso clínico e resposta à terapia variáveis, sendo a vasta maioria adenocarcinomas originados dos elementos glandulares mamários (células da UDLT). Por definição, o tumor infiltra o estroma, não se identificando camada de células mioepiteliais e membrana basal. São categorizados morfologicamente em tipos histológicos, com base na arquitetura, padrões de crescimento e aspectos citonucleares. Ao mesmo tempo, há graus histológicos distintos e subtipos moleculares reconhecidos de acordo com o perfil de expressão gênica e imunofenótipo.

Manifestações clínicas

Em populações onde não há amplo acesso a programas de rastreamento, massa palpável é o principal sinal clínico do câncer de mama. Do contrário, nódulo espiculado com ou sem microcalcificações, detectado por exames de imagem, corresponde à sua apresentação clássica. Outras alterações como distorção arquitetural, massa bem delimitada ou apenas calcificações também podem ser encontradas ocasionalmente. Cerca de 5 a 15% dos cânceres palpáveis não são visualizados à mamografia, sendo identificados através da ultrassonografia. Manifestações mais incomuns incluem alterações da pele (áreas de retração, modificações na textura, edema, eritema, ulceração) e do mamilo (inversão, erosão, ulceração), além de descarga papilar.

Carcinoma inflamatório: representa um tipo especial de apresentação do carcinoma invasivo definido pela presença de eritema, calor e edema da pele da mama, ocupando pelo menos um terço de sua extensão. Como causa alterações similares às de uma inflamação aguda, pode mimetizar doenças benignas. À microscopia, nota-se embolização maciça de vasos linfáticos da derme por células neoplásicas malignas, acarretando obstrução linfática. Todavia, o diagnóstico e estadiamento são estritamente clínicos (cT4), não sendo mandatória a confirmação da presença de êmbolos neoplásicos. O tumor é agressivo, estando associado a mau prognóstico.

Aspectos macroscópicos

Em geral nota-se massa pardo-esbranquiçada, firme e de contornos irregulares ou espiculados (Figura 8.20). Menos frequentemente, podem exibir aspecto nodular com bordas bem definidas ou lobuladas. O espécime cirúrgico deve ser seccionado em fatias de no máximo 0,5 cm, de modo a permitir que carcinomas menores e tumores multifocais possam ser identificados. A maior dimensão macroscópica da neoplasia definirá o "T" (tamanho do tumor) do estadiamento da AJCC. Alterações da pele, mamilo e músculo peitoral (quando presentes) devem ser observadas, descritas e amostradas adequadamente, bem como a menor distância das margens cirúrgicas.

Carcinomas de mama podem ser únicos ou múltiplos, como abaixo:

Multifocalidade: presença de pelo menos 2 focos de tumor invasivo detectados à macroscopia, separados por parênquima mamário normal e localizados no mesmo quadrante da mama.

Multicentricidade: mais de um foco de carcinoma invasivo presentes em quadrantes mamários distintos, sendo que a distância entre as lesões deve ser de no mínimo 5 cm.

Bilateralidade não ocorre habitualmente, porém é mais frequente no câncer de mama hereditário e nos carcinomas lobulares invasivos. É importante destacar também que o risco de uma paciente com carcinoma mamário desenvolver câncer na mama contralateral é cinco vezes maior do que em mulheres sem câncer prévio.

Nos espécimes de biópsia de linfonodo-sentinela (ver adiante, Disseminação) e de linfadenectomia axilar, todos os linfonodos presentes na peça devem ser dissecados e examinados microscopicamente. Ainda, o protocolo de avaliação de linfonodos-sentinela preconiza a secção dos mesmos em fatias de 0,2 cm, sendo em seguida submetidos em sua totalidade para análise histológica. Nos espécimes de esvaziamento axilar, todos os

linfonodos também devem ser dissecados e avaliados à microscopia, entretanto não é necessária a inclusão em sua totalidade.

Características histopatológicas

Quatro parâmetros morfológicos são importantes para melhor qualificar o comportamento biológico dos carcinomas invasivos: (1) tipo histológico, determinado de acordo com aspectos arquiteturais, nucleares e estromais; (2) grau histológico (grau de Nottingham); (3) presença de invasão vascular angiolinfática peritumoral; (4) componente *in situ* associado.

Classificação histológica: os carcinomas invasivos são subdivididos em tipo especial, quando um padrão morfológico particular é observado em pelo menos 90% da neoplasia; tipo não-especial, quando não há um padrão histológico peculiar; e tipo misto, quando o tumor apresenta morfologia com aspectos particulares em 10 a 90% da neoplasia, além de áreas de padrão não-especial ou de um outro tipo histológico distinto. Existem inúmeros tipos especiais diferentes, associados a evoluções distintas, como o carcinoma lobular, tubular, cribriforme, micropapilar, com diferenciação apócrina, entre outros (Figura 8.23). Alguns deles estão descritos na Tabela 8-4.

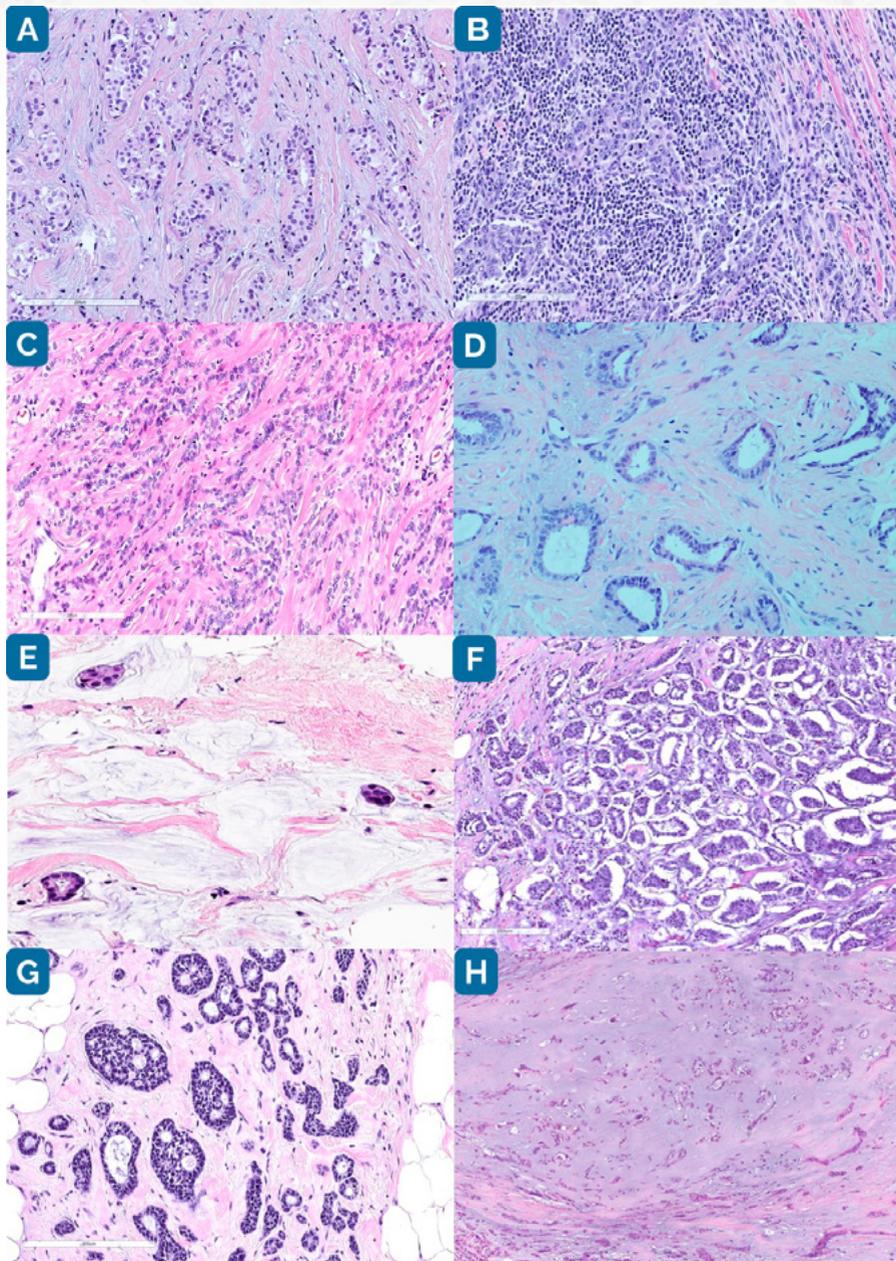


Figura 8.23.

O carcinoma invasivo de tipo não-especial (Figura 8.20), (do inglês, *no special type - NST*), anteriormente denominado carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE), é o tipo mais comum de câncer de mama, representando cerca de 75 a 80% dos carcinomas invasivos (Tabela 8-4). Suas características morfológicas variam muito, notando-se células neoplásicas dispostas em estruturas tubulares, glândulas complexas, ninhos sólidos, trabéculas ou ilhotas. As células podem ser desde pequenas, com núcleos também pequenos e uniformes, cromatina homogênea, nucléolos inconspícuos e baixa atividade mitótica, até células grandes com núcleos pleomórficos, cromatina granular, nucléolos evidentes e mitoses numerosas. Existem ainda padrões morfológicos específicos de carcinoma invasivo de tipo não-especial, como o medular (Figura 8.23), oncocítico, rico em glicogênio/células claras, sebáceo, rico em lipídeos, pleomórfico, coriocarcinomatoso, melanocítico, com diferenciação neuroendócrina e carcinoma com células estromais gigantes tipo osteoclasto. O prognóstico é diverso, porém o carcinoma invasivo do tipo não-especial, como um todo, é mais agressivo que grande parte dos tipos especiais, com sobrevida de 65 a 78% em 10 anos (comparada com 80% de sobrevida nos tumores em geral).

Gradação histológica: para avaliar o grau de diferenciação de um carcinoma invasivo, o sistema de gradação histológica recomendado é o de Nottingham, onde três parâmetros da neoplasia devem ser examinados – a formação tubular ou glandular; o pleomorfismo nuclear (ou grau nuclear); e o índice mitótico (número de mitoses em uma área correspondente a 10 campos microscópicos de grande aumento). Um sistema de pontuação numérico é empregado, sendo que para cada uma dessas três características o patologista determina um escore de 1 a 3, totalizando 3 a 9. Tumores com uma pontuação final de 3 a 5 são bem diferenciados e categorizados como grau I de Nottingham; neoplasias com escore de 6 ou 7 são moderadamente diferenciadas e consideradas grau II; carcinomas com escore de 8 ou 9 são grau III (pouco diferenciados). A gradação histológica tem excelente correlação com a sobrevida global e livre de doença, estando o alto grau histológico associado a pior prognóstico. Diante disso, essa informação sempre deve constar no laudo patológico de todos os casos de carcinoma invasivos da mama.

Disseminação

Ocorre por invasão local, pelas vias linfática e sanguínea.

Invasão local: no próprio parênquima, pele, mamilo, músculo peitoral e parede torácica. Infiltração microscópica do mamilo é detectada em até 25% dos carcinomas invasivos, enquanto que as recidivas locais em geral manifestam-se como invasão da pele ou da cicatriz da cirurgia prévia.

Disseminação linfática: metástases para linfonodos axilares são as mais comuns, estando presentes ao diagnóstico em 30 a 50% dos casos. O primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática da mama é conhecido como “linfonodo-sentinela”, o qual pode ser identificado através da injeção de corante ou radioisótopo, sendo removido para análise histológica quanto à presença de comprometimento neoplásico. Esta tem grande relevância, pois definirá a necessidade de esvaziamento axilar subsequente, juntamente com outros parâmetros. Outros linfonodos regionais podem ser envolvidos por metástases, como os da cadeia mamária interna, interpeitorais, infra e supraclaviculares. O acometimento de outras cadeias linfonodais são consideradas metástases a distância.

Disseminação hematogênica: ocorre habitualmente para ossos, fígado, pulmões, suprarrenais, ovários e sistema nervoso central. Sedes menos comuns incluem pele, serosas, trato gastrointestinal e meninges (com exceção do carcinoma lobular invasivo, que tende a disseminar-se mais frequentemente para estes sítios).

Fatores prognósticos e preditivos

São elementos utilizados para melhor compreender o comportamento biológico das neoplasias e estimar a evolução clínica dos pacientes, identificando aqueles com maior risco de recidivas e metástases para, assim, definir o tratamento. Nesse contexto, o exame anatomopatológico e o estudo imuno-histoquímico do tumor fornecem informações valiosas para determinar a conduta mais indicada para cada paciente.

Marcador prognóstico: é definido como qualquer característica clínica, patológica e biológica do paciente e seu tumor, no momento do diagnóstico, capaz de prever a evolução clínica, isto é, possibilidade de recorrência e sobrevida se o paciente não for tratado.

Entre os fatores prognósticos do câncer de mama estão: idade ao diagnóstico, estágio da doença (de acordo com o estadiamento da AJCC), tamanho, tipo e grau histológico do tumor, invasão angiolinfática peritumoral, extensão do componente *in situ* associado ao carcinoma invasivo, comprometimento das margens cirúrgicas, *status* linfonodal axilar, metástases linfáticas e sanguíneas, expressão de receptores hormonais, amplificação gênica ou superexpressão proteica de HER2, índice proliferativo (mensurado através de marcadores de proliferação celular, como o Ki67 e o MIB-1) e perfil molecular (perfis de expressão gênica e assinaturas gênicas) da neoplasia.

O comprometimento de linfonodos axilares (categoria “N” do estadiamento da AJCC) é o fator prognóstico preponderante no câncer de mama, sendo que a presença de metástases axilares (Figura 8.24) e o número de linfonodos envolvidos estão associados a menor sobrevida. Quanto ao estadiamento, a mortalidade câncer-específica em 10 anos de pacientes com câncer precoce (estádio TNM T1a/b N0 M0) é de 4%. Por outro lado, a sobrevida em cinco anos cai de 95% para 85% quando há linfonodos regionais comprometidos e para 25% quando há metástases a distância. A presença de carcinoma ductal *in situ* extenso associado ao carcinoma invasivo é fator prognóstico para recidiva local em pacientes tratados com cirurgia conservadora e radioterapia, porém apenas em situações nas quais o *status* das margens é desconhecido. Margens cirúrgicas comprometidas aumentam as taxas de recidiva local, enquanto que a presença de invasão angiolinfática peritumoral (Figura 8.24) está associada com recidivas locais e à distância.

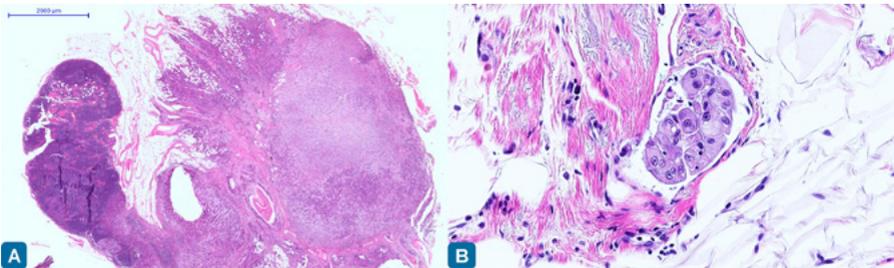


Figura 8.24.

Para alguns pacientes diagnosticados com carcinomas mamários mais agressivos ou em estágio avançado, o tratamento de escolha pode ser neoadjuvante, ou seja, a terapia sistêmica com quimioterapia ou drogas-alvo é oferecida antes da cirurgia. Neste grupo, a avaliação da resposta patológica ao tratamento fornece informações prognósticas relevantes. A resposta patológica completa está associada a melhor sobrevida global e livre de doença, mesmo em subtipos tumorais como os superexpressores de HER2 e os triplo-negativos (ver adiante, Classificação molecular do câncer de mama). O índice de neoplasia residual (do inglês, *Residual Cancer Burden* - RCB) é utilizado para determinar categorias de resposta patológica, que estão relacionadas com maior ou menor risco de recorrência e mortalidade.

Trabalhos sobre os linfócitos infiltrantes tumorais (do inglês, tumor infiltrating lymphocytes - TILs), definidos como leucócitos mononucleados que infiltram o tumor e o seu estroma, demonstraram que maiores porcentagens de TILs no estroma tumoral estão associados a melhor prognóstico e melhor resposta à terapia neoadjuvante nos cânceres de mama triplo-negativos e superexpressores de HER2. Recentemente, foi demonstrado que, nas células imunes associadas ao tumor (linfócitos, plasmócitos, histiócitos, neutrófilos, entre outras), a positividade imuno-histoquímica para PD-L1 (Figura 8.25), uma molécula que inibe a resposta imune antitumoral, prediz a resposta terapêutica à imunoterapia no câncer de mama triplo-negativo metastático.

Com relação ao perfil molecular, testes que avaliam a expressão de múltiplos genes em uma amostra tumoral, as chamadas assinaturas gênicas, podem ser usados na prática clínica para auxiliar na indicação de quimioterapia em pacientes com câncer de mama precoce N0 ou N1, RE-positivo e HER2-negativo. Tais estudos moleculares determinam o risco de recorrência, de forma que pacientes com assinatura gênica de baixo risco podem ser poupados com segurança da quimioterapia adjuvante. Vários tipos de painéis estão disponíveis comercialmente, como o Oncotype Dx® (painel de 21 genes), Mammaprint® (painel de 70 genes), Prosigna PAM50® (painel de 50 genes), entre outros.

Marcador preditivo: qualquer característica clínica, patológica e biológica usada para estimar a possibilidade de resposta a um tipo particular de terapêutica adjuvante.

No câncer de mama, são três os principais fatores preditivos: expressão de receptor de estrógeno (RE), expressão de receptor de progesterona (RP) e a amplificação gênica ou superexpressão proteica de HER2.

Os receptores hormonais (RE e RP) representam os marcadores preditivos de resposta terapêutica mais relevantes, selecionando pacientes que terão indicação de receber terapia endócrina. Ressalta-se que 70 a 80% dos tumores positivos para RE apresentam resposta favorável à hormonioterapia. O comitê da *American Society of Clinical Oncology* e do *College of American Pathologists* (ASCO/CAP) preconiza que carcinomas com marcação nuclear em pelo menos 1% das células neoplásicas sejam considerados positivos para RE e para RP (Figura 8.25). A expressão de receptores hormonais é também prognóstica: pacientes com carcinomas que exibem expressão elevada de RE apresentam melhor prognóstico em 5 anos quando comparados a pacientes com tumores RE-negativos.

A avaliação da expressão de HER2 (Figura 8.25) também deve ser realizada em todos os casos de carcinomas invasivos, uma vez que a superexpressão proteica ou amplificação gênica de HER2 indica o tratamento com drogas que bloqueiam esse receptor, como o Trastuzumabe. Superexpressão da proteína HER2 e amplificação do gene *HER2* ocorrem

em 10 a 20% dos carcinomas invasivos, estando relacionada a maior agressividade tumoral. A superexpressão da proteína HER2 é examinada através de imuno-histoquímica, seguindo as recomendações da ASCO/CAP: casos negativos (escore 0 e 1+) *versus* casos positivos (escore 3+), esses últimos definidos pela presença de positividade na membrana citoplasmática, circunferencial e completa, de intensidade forte, em mais de 10% das células neoplásicas. Casos 2+ são considerados duvidosos e determinados quando há imunocoloração de membrana completa (circunferencial), fraca/moderada, em mais de 10% das células neoplásicas invasivas OU imunocoloração de membrana basolateral no tipo especial micropapilar invasivo em menos de 10% das células neoplásicas OU ainda imunocoloração de membrana circunferencial intensa em menos de 10% das células neoplásicas invasivas. Para tais casos está indicada a realização de um teste “reflexo” com outro método, como o exame de hibridação (ou hibridização) *in situ* (Figura 8.25), que permitirá avaliar se há amplificação (aumento do número de cópias) do gene *HER2*.

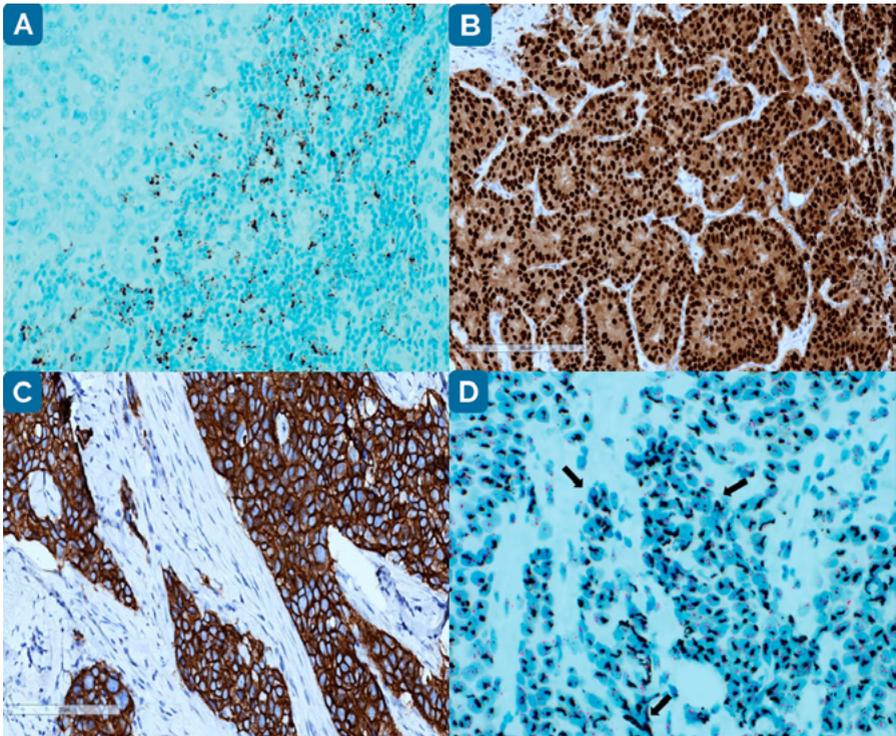


Figura 8.25.

Classificação molecular do câncer de mama

O câncer de mama é uma doença heterogênea, inclusive do ponto de vista das alterações moleculares, demonstrando perfis distintos de expressão gênica associados a comportamento biológico e evolução diversos, com implicações terapêuticas.

Através da análise de padrões de expressão gênica global, 4 subtipos moleculares de câncer de mama foram reconhecidos:

Luminal A: exibe expressão de genes e proteínas característicos do epitélio luminal da mama normal; níveis mais elevados de expressão de genes relacionados a RE e RP; manutenção da atividade de vias supressoras tumorais (genes *RB1* e *TP53*); melhor prognóstico e maior sobrevida.

Luminal B: apresenta níveis baixos/moderados de expressão de genes relacionados a RE; ausência ou baixa expressão de genes relacionados a RP; expressão mais elevada de genes relacionados ao ciclo e proliferação celular; um subgrupo pode mostrar também amplificação do gene *HER2*; prognóstico intermediário, com maiores taxas de resistência à terapia endócrina e maior risco de recidiva à distância quando comparado ao subtipo luminal A.

HER2: expressão elevada de genes localizados no cromossomo 17, na região correspondente ao amplicon do gene *HER2* (17q11); expressão de genes de receptores de tirosina-quinase (*FGFR4*, *EGFR*, *HER2*); comportamento biológico mais agressivo e pior prognóstico.

Basal: expressão de genes e proteínas característicos das células basais ou mioepiteliais da mama normal (CK5, CK17, integrina 4, laminina, c-KIT, α 6-integrina, P-caderina, receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 1 - EGFR); baixa expressão de genes característicos das células luminais e de *HER2*; perda de função de dos genes *RB1* e *BRCA1*; carcinomas invasivos de alto grau histológico, triplo-negativos, de pior prognóstico, com maior frequência de metástases hematogênicas para pulmões e cérebro e menor sobrevida; não há alvo terapêutico específico.

Além dos métodos moleculares, o estudo imuno-histoquímico com RE, RP, HER2 e Ki-67 permite a identificação dos subtipos moleculares com boa acurácia, sendo o exame mais empregado na rotina diagnóstica de muitos países, devido ao alto custo dos testes de expressão gênica. Os critérios imunofenotípicos utilizados para a definição dos subtipos moleculares do câncer de mama estão listados na Tabela 8-5. A identificação dos subtipos moleculares é clinicamente relevante e feita rotineiramente para todos os casos de carcinomas invasivos, pois auxilia na estimativa do prognóstico e na indicação do melhor tratamento para cada paciente. Por exemplo, para mulheres com câncer de mama luminal A geralmente será oferecida a terapia endócrina e, em muitos casos, não haverá necessidade de quimioterapia. Para os tumores luminais B, o tratamento sistêmico usualmente abrange a hormonioterapia e quimioterapia. Por outro lado, para pacientes com câncer de mama superexpressor de HER2, recomenda-se terapia com medicamentos anti-HER2, enquanto que para tumores basais/triplo-negativos, os únicos tratamentos sistêmicos disponíveis são a quimioterapia e a imunoterapia em casos selecionados.

Estadiamento do câncer de mama

Tanto estadiamento clínico como patológico são utilizados na avaliação de pacientes com câncer de mama. Para o primeiro, exame físico e de imagem são empregados, com ou sem confirmação por citologia por agulha fina ou biópsia por agulha grossa (*core biopsy*). Já a classificação patológica depende da análise macroscópica e microscópica do espécime de ressecção cirúrgica da neoplasia.

A 8ª edição do manual de estadiamento do câncer de mama da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2018) compreende 2 partes, ambas associadas ao prognóstico e sobrevida:

Estadiamento anatômico: refere-se ao tamanho do tumor primário (T), metástases em linfonodos das cadeias regionais (N), metástases à distância (M), tanto hematogênicas como linfáticas (para linfonodos das cadeias não-regionais). A classificação pT é definida pela maior dimensão do carcinoma invasivo, porém apenas do pT1 a pT3. O pT4 corresponde à presença de infiltração da parede torácica; ulceração e/ou nódulos satélites e/ou edema da pele da mama; ou carcinoma inflamatório. Na categoria pN, depósitos metastáticos medindo até 0,2 mm são denominados “células tumorais isoladas” (pN0i+); se a dimensão for de 0,2 a 2 mm são definidos como “micrometástases” (pNmi); a partir de 2 mm correspondem a “macrometástases” (pN1 a pN3). O estágio M é avaliado clinicamente e através de exames de imagem. A confirmação histológica é indicada em casos selecionados.

Estadiamento prognóstico: além do TNM anatômico, leva em consideração dados relacionados à biologia tumoral (grau histológico; expressão de RE, RP e HER2 à imuno-histoquímica; prognóstico e risco de recidiva determinado por assinaturas gênicas, quando disponíveis). Assim, pacientes com tumores de biologia favorável (por exemplo, grau histológico I ou positividade para os receptores hormonais ou teste multigênico com resultado de baixo risco) apresentarão um estágio mais precoce da doença quando comparado à categoria anatômica isolada.

8.6.2 Outros Tipos de Neoplasias Malignas

Linfomas e sarcomas de tecidos moles são raros na mama, podendo ser primários ou secundários. Usualmente, exibem aspectos morfológicos, moleculares e evolutivos semelhantes àqueles dos tumores correspondentes originados em outras sedes.

Linfomas: linfomas primários da mama representam menos de 1% de todas as neoplasias malignas mamárias. Geralmente são linfomas do tipo não-Hodgkin, sendo o linfoma difuso de grandes células B o mais comum (Figura 8.26).

Sarcomas: também são extremamente raros na mama (<1% dos casos). Angiossarcomas (Figura 8.26) associados a radioterapia mamária prévia são chamados de angiossarcomas secundários e representam o tipo de sarcoma mais frequente no local. Lipossarcomas são o segundo tipo mais comum.

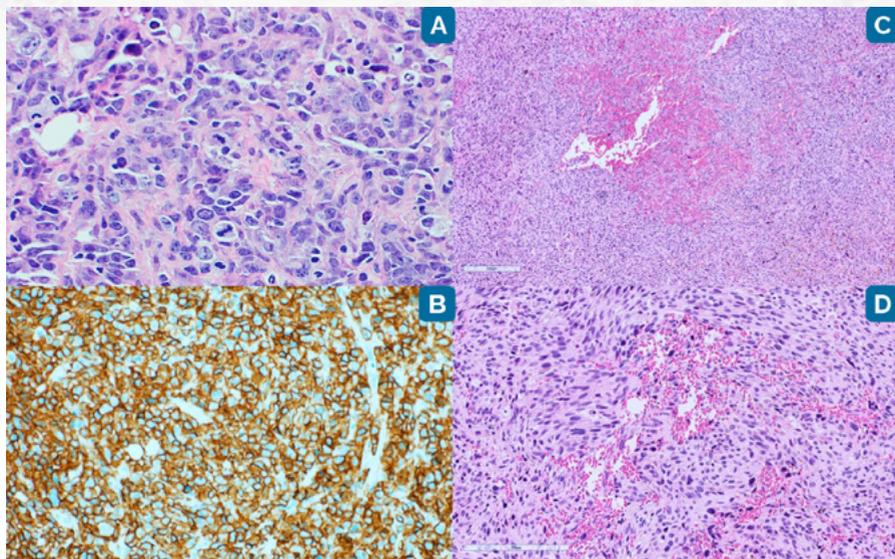


Figura 8.26.

Neoplasias metastáticas: podem ser advindas da mama contralateral ou de qualquer outro órgão, correspondendo a cerca de 0,2 a 1,1% de todas as malignidades mamárias. Carcinomas pulmonares, melanomas cutâneos e tumores carcinoides de diferentes sítios são os que mais frequentemente originam metástases para a mama. Em seguida, carcinomas primários dos ovários (Figura 8.27), rins, estômago, endométrio e tireoide, além de sarcomas, mesoteliomas malignos, neuroblastomas, coriocarcinomas e neoplasias hematológicas. Em homens, carcinomas de próstata estão entre os mais comuns.

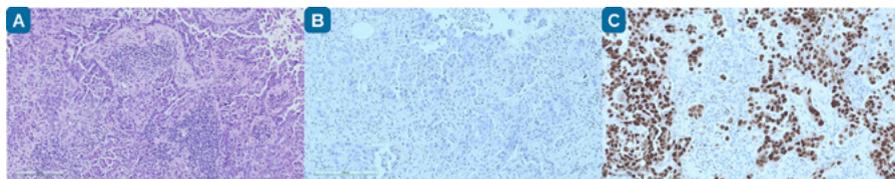


Figura 8.27.

8.7 Patologia da Mama Masculina

A mama masculina, tal qual a feminina, é constituída por elementos epiteliais glandulares embebidos em estroma com quantidades varáveis de tecido fibroso e adiposo. Entretanto, o componente glandular na mama masculina é composto primariamente por ductos ramificados e ductos terminais menos desenvolvidos, com mínima ou sem nenhuma formação acinar.

Todas as lesões encontradas na mama feminina podem, a princípio, ocorrer também na mama masculina, porém são bem mais incomuns.

8.7.1 Ginecomastia

É a alteração mais comum da mama masculina, podendo estar relacionada a anormalidades endócrinas, cirrose hepática, uso de certos medicamentos (digitálicos, espironolactona e antidepressivos tricíclicos), drogas ilícitas (maconha) ou agentes tópicos (óleo de lavanda), tumores testiculares e das glândulas suprarrenais. Entretanto, a ginecomastia é idiopática na grande maioria dos casos, acometendo homens na puberdade ou em faixa etária um pouco mais avançada, em geral até os 25 anos de idade.

Clinicamente, nota-se aumento localizado ou difuso da mama, unilateral ou bilateral, resultante da hipertrofia e hiperplasia dos componentes estromal e epitelial. À microscopia, observam-se aumento do tecido fibroso e do número de ductos mamários, os quais podem exibir hiperplasia epitelial (Figura 8.28).

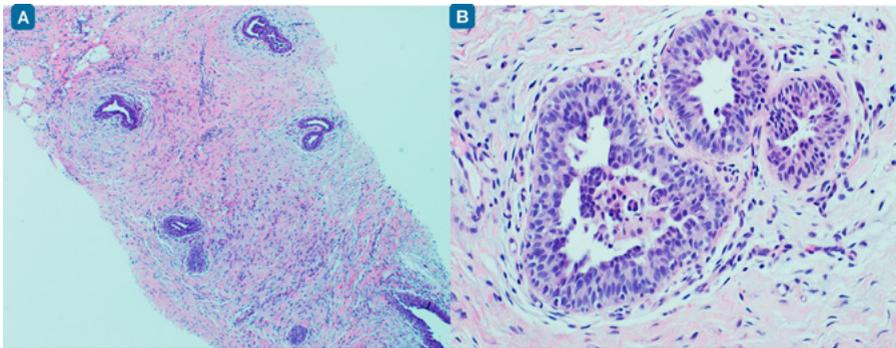


Figura 8.28.

8.7.2 Carcinoma

Câncer de mama em homens é infrequente, representando cerca de 0,6% de todos os casos de carcinomas mamários. Podem ser *in situ* ou invasivos e ocorrem em faixa etária avançada, com pico na 6ª década para as lesões *in situ* e 7ª década para as invasivas. Os fatores de risco incluem condições associadas ao aumento dos níveis séricos de estrógeno (hepatopatias, obesidade, terapia antiandrogênica, uso de estrógenos exógenos) ou à redução níveis séricos de andrógeno (síndrome de Klinefelter, lesões testiculares/infertilidade); uso de fármacos, drogas ilícitas ou agentes tópicos (digitálicos, espironolactona, antidepressivos tricíclicos, maconha e óleo de lavanda); radioterapia com irradiação da parede torácica; mutações germinativas e síndromes hereditárias (portadores de mutação do gene *BRCA2*, síndrome de Cowden com mutação de *PTEN*, portadores de mutação do *CHEK2*).

Manifesta-se habitualmente como nódulo palpável, porém descarga mamilar e doença de Paget também podem estar presentes.

Homens que evoluem com carcinomas invasivos geralmente apresentam maior tamanho tumoral e estágio mais avançado quando comparados às mulheres. A maioria dos casos corresponde a carcinomas invasivos de tipo não-especial, com imunofenótipo luminal.

O prognóstico é similar ao do câncer de mama feminino, após ajuste de acordo com o tamanho do tumor, número de linfonodos metastáticos e grau histológico.

8.8 Citopatologia Aspirativa das Lesões Mamárias

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou biópsia aspirativa por agulha fina, guiada por ultrassom ou mamografia, é considerada uma ferramenta acurada, econômica e pouco invasiva destinada à avaliação primária de lesões mamárias palpáveis e não palpáveis, particularmente nódulos. A correlação dos aspectos citopatológicos com os achados clínicos e dos exames de imagem, conhecido como tripló teste, é essencial e reduz significativamente a taxa de falso-positivos e falso-negativos. Além disso, são exames cujos resultados podem ser obtidos mais rapidamente, com morbidade mínima.

A amostra obtida a partir da PAAF pode ser usada para a realização de testes complementares, como imunocitoquímica e exames moleculares. Testes moleculares e a avaliação imuno-histoquímica dos receptores hormonais e outros marcadores também podem ser realizados em aspirados de células fixados em formalina e embebidos em parafina, preparados a partir do material obtido na PAAF (o chamado “cell block”).

As categorias diagnósticas encontradas na citopatologia das lesões de mama incluem:

Amostra insuficiente ou inadequada: aspirados que apresentam celularidade muito baixa, artefatos de preparo ou de fixação, os quais impossibilitam o diagnóstico. A presença do patologista junto ao radiologista no momento da realização da PAAF permite que o primeiro avalie as lâminas da amostra aspirada no momento do procedimento, processo denominado “rapid on-site evaluation” (ROSE), que reduz a ocorrência de resultados insuficientes ou inadequados.

Padrão benigno: lesões que exibem características citopatológicas claramente benignas. Neste grupo estão as mastites agudas, abscesso mamário, necrose do tecido adiposo, cistos, alterações fibrocísticas, parênquima mamário normal, hiperplasia ductal usual, fibroadenoma, papiloma intraductal, alterações lactacionais, adenose e adenose esclerosante. No padrão benigno, os aspirados exibem celularidade variável, em geral baixa a moderada, com agrupamentos coesos de células epiteliais e núcleos nus isolados. A presença de critérios diagnósticos específicos para cada tipo de lesão muitas vezes possibilita o diagnóstico definitivo. As amostras de fibroadenomas (Figura 8.17), por exemplo, revelam celularidade moderada a elevada, com agrupamentos epiteliais coesos e ramificados, notando-se extremidades “em clava” ou em “chifre de veado”, células mioepiteliais, núcleos nus e fragmentos de estroma fibromixoide.

Padrão atípico: esta categoria é definida pela presença predominante de aspectos citopatológicos observados em lesões benignas, porém com a identificação também de alguns achados que podem ser detectados em lesões malignas, tais como a presença de células epiteliais isoladas com citoplasma intacto, aumento dos núcleos celulares, pleomorfismo nuclear, celularidade alta e arranjos celulares complexos. Lesões epiteliais proliferativas, fibroadenoma celular, tumor *phylloides* benigno, papilomas intraductais ou alterações fibrocísticas com hiperplasias epiteliais associadas, neoplasia lobular não-invasiva, lesões fusocelulares, cicatrizes radial e hiperplasias ductais e lobulares estão entre os processos que podem exibir este padrão.

Padrão suspeito para malignidade: presença de características citopatológicas geralmente associadas a lesões malignas, mas insuficientes em quantidade ou qualidade para o diagnóstico definitivo de malignidade. Carcinoma ductal *in situ* de baixo grau é a lesão mais frequentemente encontrada neste grupo.

Padrão maligno: o diagnóstico inequívoco de malignidade só pode ser estabelecido quando uma constelação de critérios que apontam para uma lesão maligna é observada, além da ausência de achados discrepantes. Nesta categoria vários tipos de carcinomas invasivos podem ser identificados, sendo os diagnósticos falso-positivos muito raros. O padrão maligno é caracterizado por celularidade elevada, células epiteliais isoladas com citoplasma intacto, núcleos atípicos e pleomórficos, ausência de núcleos nus e perda ou redução da coesão celular (Figura 8.29). Necrose e figuras atípicas de mitose podem eventualmente ser observados.

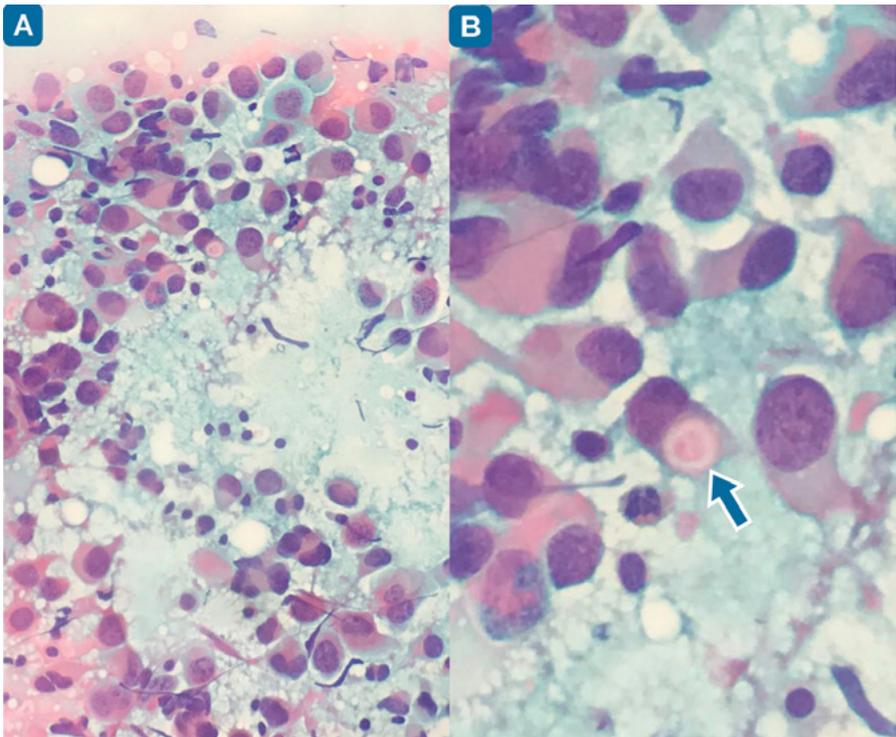


Figura 8.29.

Referências Bibliográficas

1. ALLISON, K.H., HAMMOND, M.E.H., DOWSETT, M., *et al.* Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*, 38(12):1346-66, 2020.
2. BRASILEIRO FILHO, G. (ed.). *Bogliolo - Patologia*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
3. ESPOSITO, A., CRISCITIELLO, C., CURIGLIANO, G. Highlights from the 14(th) St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecan-cermedicalscience*. 2015;31(9):518.
4. GOLDBIRSCHE, A., WINER, E.P., COATES, A.S., *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 24(9):2206-23, 2013.
5. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER Coordenação e Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Link](#).
6. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Atlas da Mortalidade. [Link](#) Acesso em: 01/03/2021.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours. Lyon (France). International Agency for Research on Cancer; 2019. WHO Classification of tumour series; 5ª. ed; vol.2.
8. KUMAR, V. (ed.); ABBAS, A.K. (ed.); ASTER, J.C. (ed.). *Robbins & Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020.
9. WOLFF, A.C., HAMMOND, M.E.H., ALLISON, K.H., *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*, 36(20):2105-22, 2018.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan. [Link](#) Acesso em 01/03/2021.
11. FIELD A.S., RAYMOND, W.A., MARY RICKARD, M., *et al.* Breast fine needle aspiration biopsy cytology: the potential impact of the International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology and the use of rapid on-site evaluation. *J Am Soc Cytopathol*, 9(2):103-111, 2020.

Tabelas

Tabela 8.1: Características morfológicas das principais lesões granulomatosas da mama.

Lesão granulomatosa	Características
Infecções fúngicas, micobacterianas e parasíticas	Granulomas semelhantes àqueles observados nas infecções em outros órgãos; podem ser necrotizantes (como na tuberculose) ou não-necrotizantes; colorações especiais para microrganismos específicos (Grocott, PAS e BAAR) podem auxiliar no diagnóstico definitivo, porém frequentemente é necessária a realização de outros exames laboratoriais, como cultura e PCR
Sarcoidose	Granulomas não-necrotizantes no estroma intralobular ou interlobular
Mastite granulomatosa idiopática	Granulomas lobulocêntricos, frequentemente contendo neutrófilos
Mastite granulomatosa neutrofílica cística	Processo inflamatório crônico agudizado, com neutrófilos, raras células gigantes multinucleadas, tecido de granulação e espaços císticos de aspecto vazio (vacúolos lipídicos); lipogranulomas lobulocêntricos supurativos; a coloração pelo Gram pode demonstrar bacilos gram-positivos no interior dos espaços císticos
Ectasia ductal	Granulomas periductais podem estar presentes, por vezes com aspecto xantogranulomatoso
Reação a materiais exógenos	Granulomas tipo corpo estranho; células gigantes multinucleadas tipo corpo estranho; presença de material exógeno

PCR, reação em cadeia da polimerase.

Tabela 8.2: Aspectos histopatológicos e evolutivos das lesões proliferativas epiteliais ductais.

Hiperplasia ductal usual	Hiperplasia ductal atípica	Lesão de células colunares	Atipia epitelial plana	Característica
Padrões sólido (com células dispostas em redemoinhos ou caracóis), fenestrado (pontes e fendas periféricas irregulares, de formatos e tamanhos diversos) ou ginecomastoide (tufos micropapilares desorganizados)	Padrão cribriforme com polarização ao redor dos lúmens; pontes rígidas, arcadas e micropapilas; luzes secundárias regulares; células envolvem parcialmente múltiplos espaços ou envolvimento completo de menos de 2; medida até 2,0 mm	Ácinos dilatados com contornos irregulares; tufos celulares ou micropapilas desorganizadas abortivas podem estar presentes	Ácinos distendidos com contornos regulares; ausência de padrão arquitetural complexo (pontes, arcadas e micropapilas bem formadas); tufos celulares e micropapilas abortivas podem eventualmente ser observados	Critérios arquiteturais
Positividade para CKs de alto peso molecular (como a CK 5/6) e RE, com padrão em mosaico	Negatividade para CKs de alto peso molecular (como a CK 5/6) e positividade forte e difusa para RE	Negatividade para CKs de alto peso molecular (como a CK 5/6) e positividade forte e difusa para RE	Negatividade para CKs de alto peso molecular (como a CK 5/6) e positividade forte e difusa para RE	Imunofenótipo
Não há necessidade de acompanhamento clínico e nem de tratamento específico	Ressecção da lesão com margens livres; quimioprofilaxia com tamoxifeno pode ser indicada	Não há necessidade de acompanhamento clínico e nem de tratamento específico	Tratamento cirúrgico pode não ser necessário se houver correlação radiológica-patológica e se a mamografia pós-biópsia demonstrar que as microcalcificações foram completamente removidas	Tratamento

RR, risco relativo; CDIS, carcinoma ductal in situ; CKs, citoceratinas; RE, receptor de estrógeno; ACC, alteração de células colunares; HCC, hiperplasia de células colunares.

Tabela 8.3: Parâmetros empregados para a classificação das neoplasias fibroepiteliais da mama.

Parâmetro	Fibroadenoma	Tumor phyllodes benigno	Tumor phyllodes borderline	Tumor phyllodes maligno
Tamanho	< 3,0 cm	< 4,0 cm (em geral)	Variável	> 4,0 cm (em geral)
Bordas tumorais	Bem definidas	Bem definidas	Bem definidas ou focalmente permeativas	Permeativas
Celularidade estromal	Variável (usualmente escassa, mas pode ser discretamente aumentada)	Discretamente aumentada	Moderadamente aumentada	Acentuadamente e difusamente aumentada
Atipia estromal	Ausente	Ausente ou discreta	Discreta ou moderada	Acentuada
Atividade mitótica	Ausente ou baixa	Baixa (< 5 mitoses/10 CGAs)	Moderada (5 a 9 mitoses/10 CGAs)	Acentuada (≥ 10 mitoses/10 CGAs)
Super-crescimento estromal*	Ausente	Ausente	Ausente ou muito focal	Habitualmente presente
Elementos heterólogos malignos	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Podem estar presentes
Frequência entre todos os tumores da mama	Comum	Incomum	Raro	Raro
Frequência entre os tumores phyllodes	Não se aplica	60 a 75%	15 a 26%	8 a 20%

*Super-crescimento estromal é definido pela identificação de pelo menos um campo microscópico de menor aumento (magnificação de 4x) que contém apenas estroma neoplásico, não se observando elementos epiteliais; CGA, campo microscópico de grande aumento.

Tabela 8.4: Características dos principais tipos histológicos de carcinomas invasivos da mama.

Tipo histológico	Frequência (%)	Aspectos clínicos/ macroscópicos	Características microscópicas	Prognóstico	Imunofenótipo/ subtipo molecular mais comum
Carcinoma invasivo tipo não-especial (NST)	70-75	Apresentação clínica variável; massa espiculada ou irregular	Ausência de características morfológicas particulares (adenocarcinoma)	Variável	Variável; o luminal (A e B) é o subtipo molecular mais comum (RE +, RP +/-, HER2 +/-, Ki67 baixo ou alto)
Carcinoma invasivo NST de padrão medular	1-2	Mulheres mais jovens; nódulo circunscrito; associação com mutação germinativa do gene BRCA1	Padrão de crescimento sincicial, bordas expansivas, acentuado processo inflamatório crônico linfoplasmocítico, alto grau nuclear, índice mitótico elevado	Variável	RE -, RP -, HER2 -, Ki67 alto; triplo negativo; "basal-like"
Carcinoma lobular invasivo	5-15	Densidade assimétrica (sem formação de nódulo); distorção arquitetural; multifocalidade, multicentricidade e bilateralidade mais comuns	CLI clássico: células pequenas, não coesas e uniformes, com citoplasma claro e escasso e vacúolos intracitoplasmáticos; padrão de crescimento difuso, com células neoplásicas individuais dispostas em "filas indianas" e padrão "targetoide" ao redor de ductos CLI pleomórfico: maior grau de pleomorfismo nuclear e índice mitótico mais alto	Variável; favorável nos primeiros 10 anos da doença se for clássico; mais agressivo se for da variante pleomórfica	Clássico: RE +, RP +, HER2 -, Ki67 baixo; luminal A; Pleomórfico: RE +/-, RP +/-, HER2 +/-, Ki67 moderado; luminal B, superexpressor de HER2 ou triplo negativo
Carcinoma tubular	1,6	Massa espiculada; tamanho tumoral pequeno	Túbulos angulados com extremidades cônicas, lúmen aberto, estroma denso	Favorável	RE +, RP +, HER2 -, Ki67 baixo; luminal A
Carcinoma mucinoso	2	Massa lobulada bem-delimitada; superfície de corte de aspecto gelatinoso	Ninhos de células neoplásicas imersos em coleções de mucina extracelular	Favorável	RE +, RP +, HER2 -, Ki67 baixo; luminal A

Carcinoma micropapilar	0,9-2	Apresentação clínica variável; massa espiculada ou irregular	Células neoplásicas dispostas em micropapilas circundadas por espaços vazios; polaridade reversa	Comportamento biológico agressivo, com taxa mais elevada de invasão angiolinfática peritumoral e de metástases linfonodais	Variável; RE +, RP +/-, HER2 +/-, Ki67 alto; luminal B é o subtipo molecular mais comum
Carcinoma adenoide cístico	0,1-3,5	Apresentação clínica variável; massa espiculada ou irregular	Ninhos de células neoplásicas em arranjos cribriformes, trabeculares e tubulares; dupla população celular (epitelial e mioepitelial); fusão gênica MYB-NFIB	Favorável se de padrão clássico; mais agressivo se de padrão sólido basaloide	RE -, RP -, HER2 -, Ki67 alto; triplo negativo e "basal-like"
Carcinoma metaplásico	0,2-1	Apresentação clínica variável; massa irregular ou circunscrita; tamanho tumoral grande	Presença de elementos não glandulares escamosos ou de padrão mesenquimal (células fusiformes ou diferenciação heteróloga condroide, osteoide, etc)	Prognóstico ruim (em geral), com menores taxas de metástases linfonodais porém com metástases à distância mais frequentes	RE -, RP -, HER2 -, Ki67 alto; triplo negativo e "basal-like"

RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 2, CLI, carcinoma lobular invasivo.

Tabela 8.5: Definição clínico-patológica dos subtipos moleculares de carcinomas invasivos da mama.

Subtipo molecular intrínseco de acordo com o perfil de expressão gênica	Definição clínico-patológica de acordo com o estudo imuno-histoquímico (imunofenótipo)
Luminal A	“Luminal A-like”: RE+, RP+, HER2-, índice de proliferação Ki67 baixo (<20%)*
Luminal B	“Luminal B-like” (HER2-): RE+, HER2-, RP negativo ou baixo (<20%) ou índice de proliferação Ki67 alto (>20%)*
	“Luminal B-like” (HER2+): RE+, HER2+ (à imuno-histoquímica ou hibridação in situ), qualquer RP, qualquer Ki67
HER2	Superexpressor de HER2: RE-, RP-, HER2 superexpresso (escore 3+ à imuno-histoquímica) ou amplificado (amplificação gênica detectada por hibridação in situ)
Basal	“Basal-like” (triplo-negativo com expressão de marcadores basaloides): RE-, RP-, HER2-, pelo menos um marcador de fenótipo basal positivo (CK5/6, CK5, CK14, EGFR, p63, p-caderina)

RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona; +, positivo; -, negativo; CK, citoceratina; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 1.

*Não há consenso na literatura acerca do ponto de corte da expressão de Ki-67 que deve ser empregado na distinção entre o câncer de mama “luminal A-like” e o “luminal B-like” (HER2-).

Entretanto, a maioria dos trabalhos publicados indica que o valor de mais 20% de células neoplásicas positivas para Ki67 seja utilizado.

Legenda das figuras

- **Figura 8.01:** Microanatomia do parênquima mamário adulto mostrando uma unidade ductolobular terminal (UDLT) formada por um ducto terminal e um lóbulo, este constituído por pequenas estruturas glandulares denominadas ductulos ou ácinos. Tanto o ducto como os ácinos são revestidos por uma dupla camada celular: uma camada interna de células epiteliais luminais e uma camada externa de células mioepiteliais (setas).
- **Figura 8.02:** Espécime cirúrgico de uma mastectomia simples: a mama está parcialmente recoberta por segmento de pele, o qual exhibe superfície pardo-clara e rugosa. O mamilo é acastanhado e firme-elástico. No restante da superfície externa, nota-se tecido amarelado e multilobulado, com finas traves esbranquiçadas de permeio. A margem cirúrgica superior está marcada com fio cirúrgico.
- **Figura 8.03:** Estudo imuno-histoquímico com dupla marcação para células mioepiteliais de uma unidade ductolobular terminal (UDLT): imunomarcagem nuclear para p63 (em marrom) e citoplasmática para calponina (em vermelho).
- **Figura 8.04:** A- Fibromatose desmoide da mama caracterizada pela proliferação neoplásica de células fusiformes uniformes fibroblásticas/miofibroblásticas, com núcleos alongados ou ovalados e limites celulares indistintos, sem atipias citológicas significativas e dispostas em fascículos arqueados, aqui infiltrando o tecido adiposo do estroma mamário; B- Reação a procedimento prévio com processo inflamatório crônico e reação gigantocelular do tipo corpo estranho; C- Área de biópsia prévia com processo inflamatório crônico, fibrose e depósitos de material amorfo eosinofílico; D- Metaplasia escamosa de unidades ductolobulares terminais em área adjacente a sítio de procedimento prévio, observando-se glândulas cujas células epiteliais luminais foram substituídas por células de padrão escamoso; E e F- Mastite granulomatosa neutrofílica cística, notando-se tecido de granulação e espaços císticos de aspecto vazio (vacúolos lipídicos - setas), com acentuado processo inflamatório crônico agudizado e supurativo, constituído por neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e raras células gigantes multinucleadas (seta).
- **Figura 8.05:** A- Adenoma da lactação (hiperplasia lactacional nodular): lesão circunscrita composta de agregados de lóbulos hiperplásicos coalescentes, cujas células epiteliais exibem alterações lactacionais (citoplasma amplo, claro e vacuolado). B- Hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma (do inglês, pseudoangiomatous stromal hyperplasia - PASH): espaços anastomosantes complexos, em fenda, permeados por estroma colagenoso denso. Ao redor da maioria desses espaços, observam-se miofibroblastos fusiformes que imitam células endoteliais.
- **Figura 8.06:** Alterações fibrocísticas da mama: A- Cistos de tamanho variável, derivados da dilatação dos ácinos de uma unidade ductolobular terminal e revestidos por epitélio simples plano; B- Metaplasia apócrina

com células poliédricas de tamanho aumentado, citoplasma amplo, eosinofílico e granular, além de núcleos redondos com nucléolos evidentes. C- Células epiteliais apócrinas formando micropapilas e papilas, caracterizando a alteração ou hiperplasia papilar apócrina.

- **Figura 8.07:** Alterações fibrocísticas da mama e adenose esclerosante: A- Fibrose estromal com aumento do estroma conjuntivo denso extra e intralobulares; B- Exemplo de adenose simples, definida pelo aumento do número de ácinos de uma unidade ductolobular terminal. C- Unidade ductolobular terminal com proliferação lobulocêntrica de ácinos/dúctulos, fibrose do estroma intralobular e distorção dos ácinos, que mostram-se alongados e comprimidos, caracterizando a adenose esclerosante.
- **Figura 8.08:** A e B- Lesão grande e assimétrica, porém lobulocêntrica, constituída por glândulas e túbulos benignos alongados e distorcidos, imersos em tecido conjuntivo fibroelástico, correspondendo a lesão esclerosante complexa.
- **Figura 8.09:** Hiperplasia ductal usual constituída por uma população celular heterogênea, com variação no tamanho, forma e orientação das células e dos núcleos, limites celulares pouco definidos, por vezes com fendas e inclusões intranucleares e cromatina fina e regular. A- Padrões sólido e fenestrado com pontes e fendas periféricas irregulares, de formatos e tamanhos diversos, notando-se área central com aspecto em redemoinho; B- Padrão predominantemente sólido com fendas periféricas; C- Padrão ginecomastoide com tufos micropapilares desorganizados.
- **Figura 8.10:** A e B - Hiperplasia ductal atípica de padrão cribriforme, composta por população celular monomórfica semelhante à do carcinoma ductal *in situ* de baixo grau, observando-se células pequenas e uniformes, com núcleos redondos e hipercromáticos, nucléolos inconspícuos, bordas celulares evidentes e cromatina homogênea.
- **Figura 8.11:** A- Lesão de células colunares (alteração e hiperplasia de células colunares): unidades ductolobulares terminais (UDLTs) discretamente aumentadas, com dilatação dos ácinos, os quais são revestidos por células colunares sem atípias. Notam-se ainda decapitação apical de secreção e microcalcificações intraluminais; B- Atipia epitelial plana: ácinos distendidos com contornos regulares, cujas células normais foram substituídas por uma ou mais camadas de células neoplásicas atípicas ora cuboidais ora colunares, observando-se núcleos hipercromáticos, redondos e uniformes, nucléolos por vezes evidentes, secreção proeminente no ápice das células e microcalcificações.
- **Figura 8.12:** Neoplasia lobular não-invasiva (hiperplasia lobular atípica): A- Unidades ductolobulares terminais envolvidas por uma proliferação neoplásica não invasiva de células epiteliais pequenas, arredondadas e descoesas, que preenchem e expandem os ácinos/dúctulos, porém sem distensão acinar significativa. Notam-se ainda microcalcificações intraluminais, raramente encontrada em associação a essa lesão; B- Estudo imuno-histoquímico demonstrando a perda de expressão de E-caderina nas células neoplásicas.

- **Figura 8.13:** Neoplasia lobular não-invasiva (carcinoma lobular *in situ* - CLIS): A- CLIS clássico caracterizado pela proliferação de células pequenas, redondas e descoesas, com citoplasma escasso, núcleos pequenos e uniformes, cromatina homogênea e nucléolos inconspícuos. As células neoplásicas preenchem e distendem os ácinos da unidade ductolobular terminal representada; B- CLIS pleomórfico composto por ácinos distendidos e ocupados por células neoplásicas não coesas, as quais exibem citoplasma eosinofílico, núcleos aumentados em 2 a 3 vezes, por vezes vesiculosos, com variação na forma e tamanho, membrana nuclear irregular e nucléolos evidentes ou proeminentes.
- **Figura 8.14:** A e B- Adenoma do mamilo: presença, no estroma do mamilo, de coleção relativamente circunscrita de ductos e glândulas exibindo áreas de padrão adenomatoso e hiperplasia epitelial focal (B).
- **Figura 8.15:** A e B- Papiloma intraductal: neoplasia benigna constituída por papilas revestidas por uma ou mais camadas de células epiteliais colunares sem atipias, com focos de hiperplasia ductal usual.
- **Figura 8.16:** Hamartoma mamário: A- Nódulo bem delimitado e ovalado de tecido macio, com áreas ora esbranquiçadas, ora amareladas; B- Lesão nodular circunscrita constituída de ductos e lóbulos mamários, além de estroma fibroadiposo.
- **Figura 8.17:** Fibroadenoma: A- Ultrassonografia de mama mostrando nódulo hipoecoico bem delimitado (Cortesia: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt, A.C.Camargo Cancer Center); B e C- Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da lesão mamária demonstrando celularidade moderada, agrupamentos epiteliais coesos e ramificados, observando-se extremidades “em clava” ou em “chifre de veado”, células mioepiteliais e núcleos nus (Cortesia: Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg, A.C.Camargo Cancer Center); D- Lesão nodular circunscrita e bifásica, composta pela proliferação de componentes epitelial (elementos glandulares benignos) e estromal (tecido conjuntivo).
- **Figura 8.18:** A- Fibroadenoma de padrão intracanalicular (glândulas comprimidas e distorcidas, revestidas por epitélio benigno e permeadas por estroma fibroso abundante); B- Fibroadenoma de padrão pericanalicular (dúctulos com lúmens abertos, circundados por tecido conjuntivo).
- **Figura 8.19:** Tumor *phyllodes*: A- Tumor *phyllodes* benigno com bordas bem definidas e padrão intracanalicular proeminente, notando-se espaços císticos e projeções foliáceas de estroma discretamente hiper celular, recobertas por epitélio benigno; B- Tumor *phyllodes* benigno exibindo dúctulo circundado por células estromais sem atipias, com condensação estromal periductal; C- Tumor *phyllodes borderline* constituído por elementos glandulares permeados por estroma com hiper celularidade e atipias citológicas moderadas; D- Tumor *phyllodes* maligno com supercrescimento estromal extenso e índice mitótico elevado (ausência de componente epitelial nesta imagem).
- **Figura 8.20:** Carcinoma invasivo de tipo não-especial: A- Mamografia de mama demonstrando nódulo denso e mal delimitado, contendo micro-

calcificações (Cortesia: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt, A.C. Camargo Cancer Center); B- Superfície de corte de um espécime de mastectomia simples, onde observa-se massa pardo-esbranquiçada de contornos irregulares; C- Aspecto microscópico de um carcinoma invasivo de tipo não-especial grau II de Nottingham, com células neoplásicas dispostas em ninhos sólidos, trabéculas e glândulas complexas. As células revelam núcleos aumentados e vesiculosos, com variação na forma e tamanho, cromatina heterogênea e baixa atividade mitótica.

- **Figura 8.21:** A- Carcinoma ductal *in situ* de baixo grau nuclear (grau nuclear 1), padrões arquiteturais micropapilar e cribriforme; B- Carcinoma ductal *in situ* de grau nuclear intermediário (grau nuclear 2), padrões arquiteturais sólido e cribriforme; C- Carcinoma ductal *in situ* de alto grau nuclear (grau nuclear 3), padrão arquitetural sólido, com comedonecrose.
- **Figura 8.22:** Doença de Paget da mama: A e B- Pele do mamilo demonstrando disseminação intraepidérmica de células epiteliais malignas grandes, com núcleos vesiculosos, nucléolos evidentes e citoplasma claro, contendo mucina; C- Superexpressão de HER2 à imuno-histoquímica; D- Estudo imuno-histoquímico com positividade para citoceratina 7 nas células neoplásicas.
- **Figura 8.23:** Tipos histológicos de carcinomas invasivos da mama: A- Carcinoma invasivo de tipo não-especial grau I de Nottingham (células neoplásicas dispostas em estruturas tubulares e ninhos sólidos, com baixo grau de pleomorfismo nuclear e raras mitoses); B- Carcinoma invasivo de tipo não-especial de padrão medular (padrão de crescimento sincicial, bordas expansivas, acentuado processo inflamatório crônico linfoplasmocítico e alto grau nuclear); C- Carcinoma lobular invasivo clássico (neoplasia com padrão de crescimento difuso, composta por fileiras individuais de células pequenas, não coesas e uniformes, com citoplasma claro e escasso); D- Carcinoma tubular (células neoplásicas dispostas em túbulos pequenos e angulados com extremidades cônicas, lúmen aberto, em meio a estroma denso); E- Carcinoma mucinoso ou carcinoma coloide (pequenos ninhos de células neoplásicas imersos em coleção de mucina extracelular); F- Carcinoma micropapilar (células neoplásicas dispostas em micropapilas circundadas por espaços vazios, com polaridade reversa); G- Carcinoma adenoide cístico (ninhos de células neoplásicas com dupla população celular, epitelial e mioepitelial, dispostas em arranjos cribriformes, trabeculares e tubulares); H- Carcinoma metaplásico (proliferação de células neoplásicas fusiformes em meio a matriz basofílica, típica da diferenciação mesenquimal heteróloga condroide).
- **Figura 8.24:** A- Linfonodo axilar comprometido por macrometástase (medida do depósito metastático superior a 2,0 mm) de carcinoma de origem mamária, com transposição capsular (o carcinoma metastático rompe a cápsula linfonodal e infiltra o tecido adiposo perilinfonodal); B- Invasão vascular linfática peritumoral, notando-se êmbolo neoplásico em capilar linfático localizado no estroma mamário.
- **Figura 8.25:** Estudo imuno-histoquímico de carcinomas invasivos da

mama: A- Positividade para PD-L1 (clone SP142 da Roche/Ventana), com padrão de marcação citoplasmático granular, observada em células imunes associadas ao tumor (principalmente linfócitos) de um caso de câncer de mama triplo-negativo; B- Câncer de mama luminal apresentando expressão de receptor de estrógeno, de intensidade forte, em praticamente 100% das células neoplásicas, notando-se marcação nuclear; C- Carcinoma invasivo da mama demonstrando positividade para HER2, escore 3+, caracterizada pela marcação de membrana forte, circunferencial e completa; D- Teste de hibridização *in situ* para avaliar o *status* do gene *HER2* revelando amplificação gênica em um caso de carcinoma invasivo, evidenciada pela presença de múltiplas cópias do gene *HER2* nos núcleos das células neoplásicas, observando-se ainda numerosos “clusters” - setas (gene *HER2* marcado pela prata, em negro; centrômero do cromossomo 17 de cor vermelha).

- **Figura 8.26:** Tipos menos frequentes de neoplasias malignas da mama: A- Linfoma difuso de grandes células B primário da mama, um exemplo de linfoma do tipo não-Hodgkin, constituído por células de tamanho grande, com padrão de crescimento difuso, nucléolos evidentes e mitoses; B- Estudo imuno-histoquímico para CD20 demonstrando positividade forte e difusa nas células neoplásicas do linfoma difuso de grandes células B; C e D- Angiossarcoma da mama de alto grau histológico, notando-se tumor pouco diferenciado composto de células endoteliais fusiformes atípicas, dispostas predominantemente em arranjo sólido, porém também formando canais vasculares anastomosantes focais, de permeio a “lagos de sangue”.
- **Figura 8.27:** Metástase mamária de um carcinoma seroso primário do ovário. A- Células neoplásicas atípicas dispostas em arranjos glandulares, micropapilas e ninhos; B- Negatividade para GATA3, um marcador de origem mamária, à imuno-histoquímica; C- Estudo imuno-histoquímico revelando expressão de PAX8, um marcador nuclear utilizado para demonstrar origem mülleriana.
- **Figura 8.28:** A e B- Ginecomastia: aumento do tecido fibroso e do número de ductos mamários, os quais exibem hiperplasia epitelial sem atipias.
- **Figura 8.29:** A e B- Punção aspirativa por agulha fina de uma lesão mamária demonstrando padrão citopatológico maligno (Cortesia: Dr. Mauro Tadeu Ajaj Saieg, A.C.Camargo Cancer Center): celularidade elevada, células epiteliais isoladas com citoplasma intacto, núcleos atípicos, ausência de núcleos nus e perda da coesão celular; no maior aumento, observam-se células neoplásicas com núcleos excêntricos, uma delas contendo lúmen intracitoplasmático contendo inclusão mucoide central (seta), típica do carcinoma lobular invasivo da mama.