SBP

MANUAL DE PADRONIZAÇÃO DE LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS

Sociedade Brasileira de Patologia



5ª EDIÇÃO

SBP

MANUAL DE PADRONIZAÇÃO DE LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS

Sociedade Brasileira de Patologia



5ª EDIÇÃO

2025 by Atena Editora
Copyright © 2025 Atena Editora
Copyright do texto © 2025, o autor
Copyright da edição © 2025, Atena Editora
Os direitos desta edição foram cedidos à Atena Editora pelo autor.
Open access publication by Atena Editora

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira Scheffer
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Yago Raphael Massuqueto Rocha



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

A Atena Editora mantém um compromisso firme com a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, assegurando que os padrões éticos e acadêmicos sejam rigorosamente cumpridos. Adota políticas para prevenir e combater práticas como plágio, manipulação ou falsificação de dados e resultados, bem como quaisquer interferências indevidas de interesses financeiros ou institucionais.

Qualquer suspeita de má conduta científica é tratada com máxima seriedade e será investigada de acordo com os mais elevados padrões de rigor acadêmico, transparência e ética.

O conteúdo da obra e seus dados, em sua forma, correção e confiabilidade, são de responsabilidade exclusiva do autor, não representando necessariamente a posição oficial da Atena Editora. O download, compartilhamento, adaptação e reutilização desta obra são permitidos para quaisquer fins, desde que seja atribuída a devida autoria e referência à editora, conforme os termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Os trabalhos nacionais foram submetidos à avaliação cega por pares, realizada pelos membros do Conselho Editorial da editora, enquanto os internacionais passaram por avaliação de pareceristas externos. Todos foram aprovados para publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

MANUAL DE PADRONIZAÇÃO DE LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS

| Organizador:
Guilherme Oliveira de Sousa

| Revisão:
Os Autores

| Diagramação:
Nataly Gayde

| Capa:
Yago Raphael Massuqueto Rocha

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M294 Manual de padronização de laudos histopatológicos / Organização de Sociedade Brasileira de Patologia. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2025.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-3740-6
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.406250910

1. Patologia médica. I. Sociedade Brasileira de Patologia (Organização). II. Título.

CDD 616.07

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
+55 (42) 3323-5493
+55 (42) 99955-2866
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

CONSELHO EDITORIAL

CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Ariadna Faria Vieira – Universidade Estadual do Piauí
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Fabrício Moraes de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Glécilla Colombelli de Souza Nunes – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof. Dr. Joachin de Melo Azevedo Sobrinho Neto – Universidade de Pernambuco
Prof. Dr. João Paulo Roberti Junior – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Juliana Abonizio – Universidade Federal de Mato Grosso
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Prof. Dr. Sérgio Nunes de Jesus – Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

PREFÁCIO E APRESENTAÇÃO

Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos

Prezados colegas,

O Manual de Padronização de Laudos da SBP vem, desde sua primeira edição, auxiliando os patologistas a emitir laudos dentro dos protocolos exigidos pelas diversas especialidades, facilitando assim a comunicação com clínicos e cirurgiões.
Suas edições impressas foram manuseadas pelos médicos patologistas para se informar e emitir seus laudos. No entanto as mudanças de nomenclatura, novas entidades e incorporação de novas tecnologias como drogas alvo que surgem a todo momento, fazem com que essas edições se tornem rapidamente anacrônicas.
Olhando para o futuro e procurando um meio de atualizar rapidamente o Manual de Laudos, a SBP, investindo na qualidade e na educação continuada, bem como nos novos meios de comunicação, optou por deixar sua edição somente on line.
Tal decisão vem de encontro à necessidade de rápida atualização, incorporação de novos protocolos para cada órgão ou aparelho, sem necessidade de imprimir uma custosa edição. As atualizações podem ser pontuais, conforme a necessidade, feitas a qualquer tempo.
Assim, fica essa edição on line em permanente atualização, cada sessão sob a responsabilidade de patologistas com expertise em cada tópico, ou dos clubes de especialidade.
Agradeço a todos os colegas que participaram dessa edição, nomeados em cada tópico e à visão dessa diretoria que trabalha no presente com os olhos no futuro.

Renato Lima de Moraes Junior
Vice Presidente de Assuntos Profissionais
Gestão 2016-2019

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 1
AS NORMAS ÉTICAS EM LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS
Rosemary Nascimento
https://doi.org/10.22533/at.ed.4062509101

CAPÍTULO 2 5
BEXIGA E URETRA NEOPLASIAS
Alexandre Rolim da Paz
https://doi.org/10.22533/at.ed.4062509102

CAPÍTULO 3 18
CABEÇA E PESCOÇO – CÂNCER DE LÁBIO
Leandro Aurélio Liporoni Martins
https://doi.org/10.22533/at.ed.4062509103

CAPÍTULO 4 35
CABEÇA E PESCOÇO – CARCINOMA DA LARINGE
Albina Messias A. Milani Altemani
Clóvis Antônio Lopes Pinto
Icléia Siqueira Barreto
https://doi.org/10.22533/at.ed.4062509104

CAPÍTULO 5 54
CABEÇA E PESCOÇO – NEOPLASIAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES
Albina Messias A. Milani Altemani
Icléia Siqueira Barreto
https://doi.org/10.22533/at.ed.4062509105

CAPÍTULO 6 62
CABEÇA E PESCOÇO – TUMORES DOS SEIOS PARANASAIS E CAVIDADE NASAL
Icléia Siqueira Barreto
https://doi.org/10.22533/at.ed.4062509106

SUMÁRIO

CAPÍTULO 7 ..... **74**
CORAÇÃO – TUMORES DO CORAÇÃO
Fábio Rocha Fernandes Távora
https://doi.org/10.22533/at.ed.4062509107

CAPÍTULO 8 ..... **80**
FÍGADO E VIAS BILIARES – CARCINOMA HEPATOCELULAR
Venâncio Avancini Ferreira Alves
https://doi.org/10.22533/at.ed.4062509108

CAPÍTULO 9 ..... **87**
FÍGADO E VIAS BILIARES NEOPLASIAS DA VESÍCULA BILIAR
Luiz Antônio Rodrigues de Freitas
Ricardo Artigiani Neto
https://doi.org/10.22533/at.ed.4062509109

CAPÍTULO 10 ..... **95**
FÍGADO E VIAS BILIARES TUMORES DE DUCTOS BILIARES EXTRA-HEPÁTICOS
Evandro Sobroza de Mello
Luiz Antônio Rodrigues de Freitas
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091010

CAPÍTULO 11 ..... **104**
HEMATOPATOLOGIA – BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA
Andréa Rodrigues Cordovil Pires
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091011

CAPÍTULO 12 ..... **124**
HEMATOPATOLOGIA – LINFOMA DE HODGKIN (LH)
Maria Cláudia Nogueira Zerbini
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091012

SUMÁRIO

CAPÍTULO 13 136
HEMATOPATOLOGIA – LINFOMA NÃO HODGKIN
Andréa Rodrigues Cordovil Pires
Marco Antonio Dias Filho
Antonio Corrêa Alves
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091013

CAPÍTULO 14 159
HIPÓFISE – NEOPLASIAS DA HIPÓFISE
Aline Helen da Silva Camacho
Carmen Lúcia Penteado Lancellotti
Felipe D'Almeida Costa
Francine Hehn de Oliveira
Jean CostaNunes
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091014

CAPÍTULO 15 167
MAMA CARCINOMA IN SITU
Alfredo Ribeiro-Silva
Helenice Gobbi
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091015

CAPÍTULO 16 174
MAMA Carcinoma INVASIVO
Marina De Brot
Maria do Carmo Carvalho de Abreu
Marcelo Alvarenga
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091016

CAPÍTULO 17 200
MAMA Carcinoma INVASIVO – BIÓPSIA
Marina De Brot
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091017

SUMÁRIO

CAPÍTULO 18 212
MAMA CARCINOMA INVASIVO PÓS-TERAPIA NEOADJUVANTE
Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório
Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima
Juliana Ribeiro de Freitas
Cristiane Nimir
Gerusa Biagione Tiburzio
Angela Logullo Waitzberg
Leonard Medeiros da Silva
Helenice Gobbi
Marina De Brot
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091018

CAPÍTULO 19 239
NEOPLASIAS MESENQUIMAIS E BIFÁSICAS (EPITELIAL-MESENQUIMAL) UTERINAS
Leonardo Lordello
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091019

CAPÍTULO 20 258
NEUROPATOLOGIA CIRÚRGICA NÃO NEOPLÁSICA
Carmen Lucia Penteado Lancelotti
Francine Hehn de Oliveira
Felipe D'Almeida Costa
Jean Costa Nunes
Aline Helen da SilvaCamacho
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091020

CAPÍTULO 21 274
NEUROPATOLOGIA CIRÚRGICA NEOPLÁSICA
Carmen Lúcia Penteado Lancellotti,
Felipe D'Almeida Costa,
Francine Hehn de Oliveira,
Aline Helen da Silva Camacho,
Jean CostaNunes
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091021

SUMÁRIO

CAPÍTULO 22 292
OLHO – GLÂNDULA LACRIMAL E SISTEMA DE DRENAGEM LACRIMAL
Alexandre Nakao Odashiro
Moacyr Pezati Rigueiro
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091022

CAPÍTULO 23 295
OLHO – MELANOMA UVEAL
Alexandre Nakao Odashiro
Patrícia Rusa Pereira
Miguel N Burnier Jr.
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091023

CAPÍTULO 24 305
OLHO – PÁLPEBRA E CONJUNTIVA
Moacyr Pezati Rigueiro
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091024

CAPÍTULO 25 312
OLHO – RETINOBLASTOMA
Alexandre Nakao Odashiro
Patrícia Rusa Pereira
Miguel N Burnier Jr.
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091025

CAPÍTULO 26 322
OLHO – TUMORES DA ÓRBITA
Moacyr Pezati Rigueiro
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091026

CAPÍTULO 27 326
OSSO – NEOPLASIAS ÓSSEAS
Eliane Maria Ingrid Amstalden
Ricardo Karam Kalil
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091027

SUMÁRIO

CAPÍTULO 28 341
OVÁRIO – NEOPLASIAS
Margarida Maria Fernandes da Silva Moraes
Giovana Bachega Badiale Biagi
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091028

CAPÍTULO 29 366
PÂNCREAS – NEOPLASIAS
Simone Marcia dos Santos Machado
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091029

CAPÍTULO 30 378
PARATIREOIDE – NEOPLASIAS
Simone Marcia dos Santos Machado
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091030

CAPÍTULO 31 385
PARTES MOLES
Lucas Faria Abrahão Machado
Felipe D'Almeida Costa
Isabela Werneck da Cunha
Renée Zon Filippi
Roberto Falzoni
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091031

CAPÍTULO 32 399
PELE – CARCINOMA BASOCELULAR
Gilles Landman
Mariangela Esther Alencar Marques
Mariana Petaccia de Macedo
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091032

SUMÁRIO

CAPÍTULO 33 406
PELE – CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL
Gilles Landman
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091033

CAPÍTULO 34 414
PELE – CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
Gilles Landman
Mariangela Esther Alencar Marques
Mariana Petaccia de Macedo
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091034

CAPÍTULO 35 421
PELE – MELANOMA CUTÂNEO
Mariangela Esther Alencar Marques
Gilles Landman
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091035

CAPÍTULO 36 431
PÊNIS – CARCINOMA
Fernando Augusto Soares
Isabela Werneck da Cunha
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091036

CAPÍTULO 37 446
PRÓSTATA – CARCINOMA DA PRÓSTATA
Athanase Billis
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091037

CAPÍTULO 38 458
PULMÃO – NEOPLASIAS
Alexandre Muxfeldt Ab'Saber
Carlos Alberto Ribeiro
Ester Nei Aparecida Martins Coletta

SUMÁRIO

Júlio De Faveri
Vera Luiza Capelozzi
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091038

CAPÍTULO 39 477
RIM CARCINOMA DA PELVE RENAL E URETER
Alexandre Rolim da Paz
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091039

CAPÍTULO 40 486
RIM NEOPLASIAS – CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS
Isabela Werneck da Cunha
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091040

CAPÍTULO 41 494
RIM TUMORES DA INFÂNCIA
Maria Cláudia Nogueira Zerbini
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091041

CAPÍTULO 42 508
SISTEMA DIGESTIVO ÂNUS – NEOPLASIAS
Thais Heinke
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091042

CAPÍTULO 43 514
SISTEMA DIGESTIVO APÊNDICE CECAL – NEOPLASIAS
Aloísio Souza Felipe da Silva
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091043

CAPÍTULO 44 522
SISTEMA DIGESTIVO COLON E RETO NEOPLASIAS
Maria Aparecida Marchesan Rodrigues
Luciana Rodrigues de Meirelles
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091044

SUMÁRIO

CAPÍTULO 45 536
SISTEMA DIGESTIVO ESÔFAGO – NEOPLASIAS
Cristovam Scapulatempo Neto
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091045

CAPÍTULO 46 550
SISTEMA DIGESTIVO ESTÔMAGO – NEOPLASIAS
Daniel Cury Ogata
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091046

CAPÍTULO 47 564
SISTEMA DIGESTIVO INTESTINO DELGADO NEOPLASIAS
José Carlos Corrêa
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091047

CAPÍTULO 48 569
SISTEMA DIGESTIVO TUMORES ESTROMAIS (GIST)
Emílio Augusto Campos Pereira de Assis
Júlia Perches Ferreira
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091048

CAPÍTULO 49 575
SISTEMA DIGESTIVO TUMORES NEUROENDÓCRINOS (TNE) DO TRATO GASTROENTEROPANCREÁTICO
Emílio Augusto Campos Pereira de Assis
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091049

CAPÍTULO 50 599
SUPRARENAL NEOPLASIAS
Leonardo Cunha Dentz
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091050

SUMÁRIO

CAPÍTULO 51 607
TESTICULO NEOPLASIAS TESTICULARES E PARATESTICULARES
Isabela Werneck da Cunha
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091051

CAPÍTULO 52 615
TIMO – TUMORES DO TIMO
Eduardo Moreira de Queiroga
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091052

CAPÍTULO 53 624
TIREOIDE – NEOPLASIAS
Humberto Carvalho Carneiro
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091053

CAPÍTULO 54 640
ÚTERO – CARCINOMAS DO ENDOMÉTRIO
Gustavo Rubino de Azevedo Focchi
Renata de Marchi Triglia
João Norberto Stávale
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091054

CAPÍTULO 55 648
ÚTERO- COLO UTERINO
Liliana de Angelo Andrade
Renata De Marchi Triglia
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091055

CAPÍTULO 56 659
VULVA E VAGINA – NEOPLASIAS
Rodrigo Fonseca Abreu
Louise De Brot
https://doi.org/10.22533/at.ed.40625091056

CAPÍTULO 1

AS NORMAS ÉTICAS EM LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS

Rosemary Nascimento

Procedimento (exame) anatomopatológico

Procedimento médico a partir dos estudos macroscópicos e microscópicos de amostras de células, tecidos e órgãos retirados de pacientes. Essa análise complexa e humana dependente gera os **pareceres anatomopatológicos**, isto é,laudos médicos com os diagnósticos nosológicos que orientam tratamentos, informam a classificação e o estadiamento de neoplasias, estabelecem prognósticos, fornecem dados morfológicos , no âmbito da Medicina Moderna, que são indispensáveis para pesquisa científica aplicada na prevenção, controle e erradicação de doenças visando a restauração, manutenção e promoção da saúde humana.

I.Adequação do cabeçalho da papelaria

I.1 Utilização de cores

Objetivo: preservar a legibilidade e a correta percepção dos dados médicos com relação ao contraste de fundo sobre o qual estão aplicados.

Opções cromáticas:

• A versão monocromática deve optar pelo preto ou branco ou outra cor padrão predominante.
• A opção por variações cromáticas na inserção dos dados deve manter a correta identificação destes, sem prejuízos de leitura ou visibilidade.

Normas:

• Sobre cores claras e/ou neutras, optar pela versão positiva dos dados.
• Sobre cores escuras e/ou vívidas, optar pela versão negativa dos dados.
• Sobre fundos ruidosos e imagens, usar a versão com módulo de proteção.
• Sobre fundos em tons de cinza e preto, até 30% de benday, deve-se optar pela versão preferencial; a partir de 40%, pela versão em negativo do logotipo.

I.2 Logomarca e/ou informações de identificação do laboratório

I.3 Identificação do diretor técnico médico

• Nome e CRM em local de destaque, para facilitar sua leitura.
• Ao lado ou abaixo da logomarca e das informações de identificação do laboratório.
• Inserida em retângulo de fundo branco, emoldurado por filete interno, em letras de cor preta ou que permita contraste adequado à leitura.

I.4 Identificação do médico patologista responsável pelo laudo

• Obrigatórios o nome e o CRM, em campos específicos.
• Preferencialmente no final do laudo, em letras de cor preta ou outra cor padrão, que permita contraste adequado à leitura.

II. Proibições

• Assinar laudo que não tenha efetivamente praticado a ato médico que o originou.

• Anunciar especialidades para as quais não possui título certificado.

• Não Incluir no material de divulgação do Laboratório o nome do RT e o CRM.

• Informar posse de equipamentos, conhecimentos, técnicas ou procedimentos terapêuticos que induzam à percepção de diferenciação.

• Fazer afirmações e citações ou exibir tabelas e ilustrações relacionadas a informações científicas que não tenham sido extraídas ou baseadas em estudos clínicos, veiculados em publicações científicas.

• Utilizar gráficos, quadros, tabelas e ilustrações para transmitir informações que não estejam assim representadas nos estudos científicos e não expressem com rigor sua veracidade

• Adotar gráficos, tabelas e ilustrações que não sejam verdadeiros, exatos, completos, não tendenciosos e apresentá-los de forma a possibilitar erro ou confusão ou induzir ao autodiagnostico ou à autoprescrição.

III. Dados do cabeçalho de introdução

III.1 Identificação do laboratório

• Nome do laboratório com endereço postal completo, telefones e endereço eletrônico.

• Nome do diretor técnico médico.

• Data de entrada e data de liberação do resultado.

III.2 Dados de identificação do paciente

• Nome completo do paciente, sem abreviaturas.

• Número de cadastro do exame – em destaque.

• Sexo biológico, idade/data de nascimento, nome da mãe, CPF, sempre que possível.

• Termo de esclarecimento, informação e consentimento para transporte de material biológico na requisição, para ser assinado pelo paciente ou seu representante, quando necessário.

• Nome do médico-assistente requisitante do procedimento diagnóstico.

III.3 História clínica

• Referência opcional a sumário clínico laboratorial.

• Observações sobre a limitação do diagnóstico histopatológico, na ausência de informações clínicas relevantes.

IV. Dados do corpo ou estrutura do laudo

IV.1 – Segurança do paciente – Informações sobre as condições pré- analíticas da amostra biológica.

• Data e hora da coleta (quando disponível), data e hora da entrada da amostra.

• Quantidade de frascos, quantidade e sendo possível a qualidade do fixador

• Dados da rotulagem dos frascos

• Data e hora do processamento macroscópico, principalmente em casos que serão analisados a métodos histoquímicos e moleculares

IV.2 Exame macroscópico dos espécimes examinados

• Medidas em duas ou três dimensões.

• Peso, quando relevante.

• Lateralidade em órgãos pares

• Setorização, quando possível

• Descrição da lesão e suas dimensões macroscópicas,quando visíveis.

• Distâncias da lesão e as margens cirúrgicas, quando necessárias.

• Presença ou ausência de marcações cirúrgicas e suas respectivas legendas, emitidas pelo médico requisitante.

As seguintes referências são obrigatórias no laudo e nas fichas de controle interno.

• Número de fragmentos encaminhados para microscopia.

• Número e/ou legenda que permita relacionar cada bloco com a respectiva secção histológica e a uma topografia ou área específica.

• Referência de cor de tinta para identificar cada margem examinada.

• Número de lâminas obtidas dos blocos.

• Método técnico de processamento da amostra (cortes intra operatórios, centrifugação convencional e citocentrifugação, citologia de base líquida, de inclusão em parafina)

• Métodos de colorações histoquímicas de rotina ou especial.

• Métodos de imuno – histoquímica.

IV.3 Exame microscópico dos espécimes examinados

É opcional, mas em algumas situações, o exame microscópico é fundamental. Com a descrição microscópica, o patologista pode fundamentar o seu diagnóstico, conclusivo ou não, sendo um importante instrumento de patologia defensiva.

V. Diagnóstico histopatológico

• O diagnóstico é um sumário de todos os elementos descritivos do laudo e deve conter os elementos fundamentais do caso, da forma mais clara possível e menos propensa à geração de dúvida e mal-entendido.

• A janela do diagnóstico deve ser destacada das demais, podendo encabeçar o laudo ou vir no seu final.

• Se o campo do diagnóstico contiver vários diagnósticos, referentes a espécimes diferentes, o mais importante deve encabeçar a lista.

• A primeira linha do diagnóstico deve sempre referir o órgão ou espécime, com a topografia e a informação sobre o tipo de biópsia ou procedimento.

• Se a topografia não for conhecida, deve constar como não referida. Devem constar os métodos histoquímicos ou imuno-histoquímicos utilizados.

• Todas as informações relevantes para tomada de decisão, como adequacidade de margens cirúrgicas, graduação, estadiamento e outros, devem constar no diagnóstico.

• É recomendado o uso de um sistema tipo CID-O (T e M) ou NSMED.

VI. Observações e notas complementares

• Devem ser referidas a exiguidade da amostra ou a presença de artefatos que dificultem as interpretações histopatológicas.

• É recomendável o uso de notas de advertência sobre a necessidade de correlação dos resultados com dados clínicos, laboratoriais ou de imagem, estabelecendo que o laudo histopatológico responda a uma interconsulta médica. Assim, as discordâncias devem ser notificadas ao patologista para eventuais revisões e interpretação dos resultados, à luz de dados que não tenham sido fornecidos anteriormente.

• Pode ser enfatizada a observação assinalando que o quadro histopatológico descrito não favorece a hipótese clínica apresentada.

• Na eventualidade de lesões diferentes ou de tecido de topografias diferentes estarem colocadas em frasco único, deve-se advertir que essa conduta pode induzir a interpretações equivocadas. O médico requisitante é o responsável ético pelo correto encaminhamento de exames anatomopatológicos.

• Se necessário, notificar que a fragmentação pré-analítica do espécime cirúrgico impossibilita a avaliação de margens.

• Deve ser notificada a ausência de tecido especificado em requisição médica.

VII. Médico responsável pelo laudo

São obrigatórias a assinatura e a identificação clara do médico que realizou o exame histopatológico.

Bibliografia

Ramos CAF. Patologia brasileira: ética, normas, direitos, deveres do médico patologista. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 2010.

Brasil. Programa de Acreditação e Controle da Qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia – PACQ – SBP. Disponível em: https://pacq.sbp.org.br/o-programa/:acessado em 29 de junho de 2019.

Brasil.Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP);Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html, acessado em 29 de junho de 2019

Art. 4º – I – Segurança do Paciente: redução, a um mínimo aceitável, do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde.

Art. 4º – I – Cultura de segurança;

1. a) cultura na qual todos os trabalhadores, incluindo profissionais envolvidos no cuidado e gestores, assumem responsabilidade pela sua própria segurança, pela segurança de seus colegas, pacientes e familiares;
2. b) cultura que prioriza a segurança acima de metas financeiras e operacionais;

Brasil. CFM. Resolução CFM Nº 2169 DE 30/10/2017. Disponível em: https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=353704; acessado em 29 de junho de 2019.

Brasil. CFM. Código de Ética Médica. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2018/2217;acessado em 29 de junho de 2019.

Art. 80 .Expedir documento médico sem ter praticado ato profissional

Art. 115. Anunciar títulos científicos que não possa comprovar e especialidade ou área de atuação para a qual não esteja qualificado e registrado no Conselho Regional de Medicina.

Art. 118. Deixar de incluir, em anúncios profissionais de qualquer ordem, o seu número de inscrição no Conselho Regional de Medicina.

CAPÍTULO 2

BEXIGA E URETRA NEOPLASIAS

Alexandre Rolim da Paz

Códigos de topografia

C67 Neoplasia maligna da bexiga

C68.0 Neoplasia maligna da uretra

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

Nota: Na identificação do paciente, além dos dados relativos a idade, cor, sexo e número de prontuário, deve constar um sumário clínico detalhado, incluindo história de cálculos, infecção, obstrução, procedimentos prévios no trato urinário ou tratamentos anteriores, como radioterapia e quimioterapia, que podem levar a alterações reativas no epitélio uretral/vesical mimetizando neoplasias. Informações dos achados cistoscópicos são fundamentais para a caracterização da lesão e auxiliam na interpretação dos espécimes de ressecção endoscópica transuretral ou biópsia. Neoplasias prévias devem ser relatadas, incluindo o tipo e o grau histológicos.

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia
- ☐ Ressecção transuretral (RTU)
- ☐ Cistectomia parcial
- ☐ Cistectomia total
- ☐ Cistectomia radical
- ☐ Cistectomia + uretrectomia
- ☐ Cistoprostatectomia radical
- ☐ Cistoprostatectomia + uretrectomia
- ☐ Uretrectomia parcial
- ☐ Uretrectomia total
- ☐ Uretrectomia + penectomia
- ☐ Exenteração anterior
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não determinado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Integridade da amostra

- ☐ Íntegra
- ☐ Seccionada
- ☐ Fragmentada

IV.2 Fixação da amostra

- ☐ Formalina tamponada
- ☐ Formalina não tamponada
- ☐ Álcool
- ☐ A fresco
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinada

IV.3 Localização da lesão (assinalar mais de uma topografia, se multifocal)

- ☐ Trígono
- ☐ Parede lateral direita
- ☐ Parede lateral esquerda
- ☐ Parede anterior
- ☐ Parede posterior
- ☐ Cúpula (domo)
- ☐ Uretra prostática
- ☐ Uretra membranosa
- ☐ Uretra peniana
- ☐ Uretra feminina anterior
- ☐ Uretra feminina posterior
- ☐ Não determinado
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.4 Aspecto macroscópico

- ☐ Papilífero
- ☐ Polipoide
- ☐ Nodular
- ☐ Ulcerado
- ☐ Infiltrativo
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não determinado

IV.5 Tamanho da lesão

- ☐ ___ x ___ x ___ cm
- ☐ Não pode ser determinado

IV.6 Extensão da lesão

IV.6.1 Carcinoma vesical

Sem evidência de tumor primário

Carcinoma urotelial papilífero não invasivo

Carcinoma urotelial "in situ"

Tumor invade córion/lâmina propria

Tumor invade muscular própria

Tumor invade muscular própria superficial (metade interna)

Tumor invade muscular própria profunda (metade externa)

Tumor invade tecidos moles perivesicais

Invasão microscópica

Invasão macroscópica (massa extravesical)

Tumor invade estruturas adjacentes

Homens

Próstata (invasão transmural a partir do tumor vesical)

Vesículas seminais

Mulheres

Útero

Vagina

Anexos

Homens/mulheres

Parede pélvica

Parede abdominal

Reto

Outros (especificar): _____

Não pode ser avaliado

IV.6.2 Carcinoma uretral

Uretra masculina

Carcinoma urotelial da uretra peniana e bulbomembranosa

Carcinoma urotelial papilífero não invasivo

Carcinoma urotelial "in situ"

Tumor invade o córion/lamina própria subepitelial_

Tumor invade estruturas adjacentes

Corpus esponjoso

Músculo periuretral

Corpos cavernosos

Bladder wall

Reto

Outros (especificar): _____

Não pode ser avaliado

Uretra feminina

Carcinoma papilífero não invasivo

Carcinoma urotelial "in situ"

Tumor invade córion/lamina própria

Tumor invade estruturas adjacentes

Músculo periuretral (fibromuscular e tecido adipose)

Parede anterior da vagina

Parede vesical

Reto

Outros (especificar): _____

Não pode ser avaliado

Carcinoma urotelial da uretra prostática

Carcinoma urotelial "in situ" envolvendo a uretra prostática

Carcinoma urotelial "in situ" envolvendo os ductos prostáticos

Tumor invade córion/lamina própria subepitelial imediatamente abaixo do urotélio

Tumor invade o estroma prostático ao redor dos ductos diretamente através da superfície urotelial ou por invasão dos ductos prostáticos

Tumor invade o tecido adipose periprostático

Tumor invade estruturas adjacentes

Invasão extraprostática da parede vesical

Invasão retal

Outros (especificar): _____

IV.7 Procedimento macroscópico

IV.7.1 Biópsia endoscópica

Todo o material biopsiado deve ser encaminhado para estudo histopatológico.

IV.7.2 Ressecção transuretral (RTU)

Medir e pesar o espécime. Submeter no mínimo um cassete por centímetro do maior diâmetro do conjunto dos fragmentos tumorais (p. ex., vários fragmentos medindo em conjunto 4 x 3 cm = quatro cassetes). Se a neoplasia for não invasiva na primeira amostragem, submeter mais amostras teciduais para processamento histológico. Se a neoplasia infiltra a lâmina própria na primeira amostragem, deve-se incluir mais material, ou eventualmente amostrar todo o material enviado, para afastar a hipótese de invasão da camada muscular própria.

IV.7.3 Cistectomia radical/cistoprostatectomia

Nos espécimes recebidos a fresco, deve-se realizar incisão longitudinal com uma tesoura a partir da uretra em direção à parede anterior da bexiga, completando-a em forma de Y; a peça é distendida e fixada em prancha de cortiça ou similar. Para peças já previamente fixadas, recomenda-se cortar a bexiga lateralmente, dividindo-a em duas metades, anterior e posterior, fazendo o mesmo para a próstata, sempre procurando passar pela uretra prostática. Em ambos os casos, recomenda-se pintar a superfície externa com tinta nanquim. Retirar fragmentos para microscopia do tumor: (a) por cortes transversais, amostrar ao menos quatro fragmentos do tumor, incluindo a área de maior profundidade de invasão macroscópica na parede, devendo-se amostrar toda a espessura desta; (b) mucosa vesical não tumoral distante da lesão, incluindo trígono, cúpula e paredes laterais, além de eventuais lesões distantes da lesão principal; (c) secções transversais das margens cirúrgicas ureterais e uretral (se presente um segmento longo do ureter, amostrar mais secções deste, além da margem, pois o carcinoma urotelial frequentemente é multifocal); (d)

cortes transversais na transição entre o colo vesical e a uretra prostática, para avaliação de extensão tumoral para próstata, carcinoma in situ em ductos prostáticos ou invasão do estroma prostático; (e) secções das porções posteriores dos lobos prostáticos (mínimo de quatro cassetes para cada lobo) e das porções proximais de ambas as vesículas seminais; (f) tecido adiposo perivesical e eventuais linfonodos de permeio, registrando se o tumor invade macroscopicamente a gordura, e incluindo a totalidade dos linfonodos dissecados não envolvidos pela neoplasia ao exame macroscópico; (g) margens cirúrgicas de tecidos moles perivesicais; (h) estrutura/órgão adjacente enviado em conjunto.

IV.7.4 Cistectomia parcial

O tumor deve ser amostrado como nas cistectomias radicais. Caso venham especificadas, as margens cirúrgicas da mucosa, dos tecidos moles perivesicais e de uretra/ureter devem ser seguidas em cassetes separados.

IV.7.5 Uretrectomia (incluindo cistectomia, cistoprostatectomia ou penectomia)

Após avaliação macroscópica do espécime, amostrar ao menos um cassete por centímetro do maior diâmetro do tumor, incluindo a porção macroscópica de maior infiltração na profundidade do espécime. Documentar a relação do tumor com estruturas adjacentes, como corpos esponjosos e cavernosos, músculo periuretral, próstata, bexiga, reto e vagina, para apropriado estadiamento patológico. As margens cirúrgicas uretrais proximal e distal devem ser amostradas tangencialmente. Se a lesão estiver muito próxima da margem, esta deve ser seccionada perpendicularmente, para melhor visualização da tinta nanquim. Quando a mucosa vesical estiver comprometida, amostrar as margens cirúrgicas ureterais bilateralmente. No envolvimento prostático pela lesão, amostrar as margens cirúrgicas prostáticas de lateralidade. Em quaisquer dos espécimes cirúrgicos, submeter para microscopia as margens radiais de tecidos moles devidamente marcadas por tinta nanquim.

Nota: Anatomia/histologia da uretra: a uretra masculina mede entre 15 e 20 cm de comprimento e compreende três segmento anatômicos: (a) uretra prostática (3 a 4 cm) se estendendo do orifício interno do colo vesical até o ápice prostático, em trajeto intraprostático e exibindo mucosa urotelial; (b) uretra membranosa (1 cm) se estendendo do ápice prostático ao bulbo do pênis, revestida por epitélio colunar pseudoestratificado; (c) uretra peniana (10 a 15 cm) se estendendo da superfície inferior do diafragma urogenital ao meato uretral na glande, recoberta por epitélio colunar pseudoestratificado, em sua maior parte, e por epitélio escamoso estratificado não queratinizado na fossa navicular e no orifício uretral externo. A uretra feminina tem cerca de 4 cm de comprimento e está revestida por urotélio no seu terço proximal e por epitélio escamoso pseudoestratificado não queratinizado nos dois terços distais.

V. Exame microscópico

V.1 Configuração microscópica

- ☐ Papilífero
- ☐ Não papilífero
- ☐ Plano
- ☐ Nodular
- ☐ Ulcerado
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinada

V.2 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma urotelial papilífero, não invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial papilífero, invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial "in situ"
- ☐ Carcinoma urotelial invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial, variante em ninhos ("nested type")
- ☐ Carcinoma urotelial, variante microcística
- ☐ Carcinoma urotelial, variante micropapilífera
- ☐ Carcinoma urotelial, variante sarcomatoide
- ☐ Carcinoma urotelial, variante de células claras
- ☐ Carcinoma urotelial, variante linfoepitelioma-símile
- ☐ Carcinoma urotelial, variante plasmocitoide/difusa/células em "anel-de-sinete"
- ☐ Carcinoma urotelial, variante pouco diferenciada
- ☐ Carcinoma urotelial, variante de células ricas em lipídeo
- ☐ Carcinoma urotelial, variante de células gigantes

- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação escamosa (___% do componente escamoso)
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação glandular (___% do componente glandular)
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação trofoblástica (___% do componente trofoblástico)
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação Mülleriana (___% do componente Mülleriano)
- ☐ Carcinoma de células escamosas
  - ☐ SOE
  - ☐ Verrucoso
  - ☐ Carcinoma de células escamosas "in situ"
- ☐ Adenocarcinoma
  - ☐ SOE
  - ☐ Tipo entérico
  - ☐ Tipo mucinoso
  - ☐ Misto
  - ☐ Adenocarcinoma "in situ"
- ☐ Tumores neuroendócrinos
  - ☐ Carcinoma de pequenas células
  - ☐ Carcinoma de grandes células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino bem diferenciado
- ☐ Tumores do tipo Mülleriano
  - ☐ Carcinoma de células claras
  - ☐ Carcinoma ednometrioide
- ☐ Carcinoma indiferenciado (especificar) _____
- ☐ Carcinoma metastático
- ☐ Outros tipos histológicos

V.3 Grau histológico (OMS/ISUP)

- ☐ Carcinoma urotelial
- ☐ Alto grau
- ☐ Baixo grau
- ☐ Carcinoma de células escamosas / adenocarcinoma
  - ☐ Bem diferenciado (G1)
  - ☐ Moderadamente diferenciado (G2)
  - ☐ Pouco diferenciado (G3)
- ☐ Outro carcinoma (especificar) _____
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Alto grau
- ☐ Não aplicável
- ☐ Não pode ser determinado

V.4 Extensão neoplásica microscópica

V.4.1 Adequabilidade da amostra (biópsias e ressecções transuretrais vesicais)

Ausência de representação histológica da camada muscular própria (músculo detrusor)

Presença da camada muscular própria (músculo detrusor)

Camada muscular própria indeterminada

V.4.1.1 Carcinoma vesical

- ☐ Sem evidência de tumor primário
- ☐ Carcinoma urotelial papilífero não invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial "in situ"
- ☐ Tumor invade córion/lâmina propria
- ☐ Tumor invade muscular própria
- ☐ Tumor invade muscular própria superficial (metade interna)
- ☐ Tumor invade muscular própria profunda (metade externa)

- ☐ Tumor invade tecidos moles perivesicais
- ☐ Invasão microscópica
- ☐ Invasão macroscópica (massa extravesical)
- ☐ Tumor invade estruturas adjacentes

Homens

- ☐ Próstata (invasão transmural a partir do tumor vesical)
- ☐ Vesículas seminais

Mulheres

- ☐ Útero
- ☐ Vagina
- ☐ Anexos

Homens/mulheres

- ☐ Parede pélvica
- ☐ Parede abdominal
- ☐ Reto
- ☐ Outros (especificar): _____
- ☐ Não pode ser avaliado

* **Nota:** Os carcinomas papilíferos invasivos podem sem microinvasivos (profundidade de invasão de 2 mm ou menos) ou francamente invasivos, à semelhança dos carcinomas uroteliais não papilíferos. Deve-se, se possível, tentar quantificar a extensão da invasão neoplásica na lâmina própria: focal versus extensa, profundidade em milímetros ou por nível de invasão (superficial ou profundamente à camada muscular da mucosa). Focos de tecido adiposo podem estar normalmente presentes no córion ou na camada muscular própria vesical, de modo que o achado de neoplasia infiltrando o tecido adiposo em amostras de biópsia ou ressecção transuretral não necessariamente indica extensão tumoral extravesical.

V.4.1.2 Carcinoma uretral

Uretra masculina

- ☐ Carcinoma urotelial da uretra peniana e bulbomembranosa
- ☐ Carcinoma urotelial papilífero não invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial "in situ"
- ☐ Tumor invade o córion/lamina própria subepitelial_
- ☐ Tumor invade estruturas adjacentes
- ☐ Corpus esponjoso
- ☐ Músculo periuretral
- ☐ Corpos cavernosos
- ☐ Bladder wall
- ☐ Reto
- ☐ Outros (especificar): _____
- ☐ Não pode ser avaliado

Uretra feminina

- ☐ Carcinoma papilífero não invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial "in situ"
- ☐ Tumor invade córion/lamina própria
- ☐ Tumor invade estruturas adjacentes
- ☐ Músculo periuretral (fibromuscular e tecido adipose)
- ☐ Parede anterior da vagina
- ☐ Parede vesical
- ☐ Reto
- ☐ Outros (especificar): _____
- ☐ Não pode ser avaliado

V.4.1.3 Carcinoma urotelial da uretra prostática

Carcinoma urotelial "in situ" envolvendo a uretra prostática

- ☐ Carcinoma urotelial "in situ" envolvendo os ductos prostáticos
- ☐ Tumor invade córion/lamina própria subepitelial imediatamente abaixo do urotélio
- ☐ Tumor invade o estroma prostático ao redor dos ductos diretamente através da superfície urotelial ou por invasão dos ductos prostáticos
- ☐ Tumor invade o tecido adipose periprostático
- ☐ Tumor invade estruturas adjacentes
- ☐ Invasão extraprostática da parede vesical
- ☐ Invasão retal
- ☐ Outros (especificar): _____

V.5 Invasão neoplásica angiolinfática

- ☐ Presente
- ☐ Não detectada
- ☐ Não pode ser determinada

V.6 Margem(ns) cirúrgica(s)

- ☐ Não pode(m) ser determinada(s)
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo (especificar) _____
- ☐ Comprometida por carcinoma urotlieal "in situ"/carcinoma urotelial papilífero não invasivo (especificar) _____
- ☐ Livre de comprometimento por carcinoma invasivo/carcinoma in situ/carcinoma urotelial de alto grau não invasivo
- ☐ Distância da lesão para a margem mais próxima _____
- ☐ Outras lesões presentes nas margens cirúrgicas (especificar) _____

V.7 Lesões epiteliais associadas

- ☐ Não detectadas
- ☐ Papiloma urotelial
- ☐ Papiloma urotelial do tipo invertido
- ☐ Neoplasia urotelial papilífera de baixo potencial de malignidade
- ☐ Displasia urotelial
- ☐ Condiloma
- ☐ Displasia escamosa
- ☐ Baixo grau
- ☐ Moderada
- ☐ Alto grau
- ☐ Não podem ser determinadas

VI. Diagnóstico final (exemplo)

VI.1 Produto de cistoprostatectomia radical

Carcinoma urotelial papilífero de alto grau da bexiga, multifocal (2 lesões). Tamanho: 4,2 cm (maior foco, em parede lateral direita). Presença de infiltração neoplásica microscópica até o tecido adiposo perivesical. Invasão neoplásica angiolinfática: presente. Presença de focos de carcinoma in situ na mucosa adjacente. Parênquima prostático e uretra prostática livres de neoplasia. Margem cirúrgica de ureter direito comprometida por carcinoma in situ. Demais margens cirúrgicas (ureter esquerdo, uretra distal e da superfície vesical) livres de comprometimento neoplásico. Presença de metástase em 2 de 12 linfonodos examinados, sem extensão extracapsular, assim distribuídos: obturador direito (1/4), obturador esquerdo (1/5), ilíaca externa (0/3). Estadiamento patológico (pTNM): pT3a pN2 pMX.

Achados patológicos adicionais: presença de reação inflamatória gigantocelular do tipo corpo estranho compatível com granulomas pós-RTU e metaplasia escamosa queratinizante na mucosa vesical adjacente. Hiperplasia nodular e atrofia acinar prostática.

VI.2 Produto de ressecção transuretral de lesão vesical

VI.2.1 Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau

Ausência de infiltração neoplásica da lâmina própria. Ausência de representação histológica da camada muscular própria. Estadiamento patológico (pTNM): pTa.

***VI.2.2 Carcinoma urotelial papilífero com diferenciação escamosa de alto grau da* bexiga**

Presença de infiltração neoplásica difusa no tecido conectivo subepitelial (lâmina própria). Camada muscular própria (músculo detrusor) não representada na amostra. Invasão neoplásica angiolinfática: não detectada. Presença de displasia urotelial e cistite crônica inespecífica na mucosa adjacente. Estadiamento patológico (pTNM): pT1.

VI.3 Produto de uretrectomia direita

Carcinoma epidermoide de alto grau da uretra. Tamanho: 1,5 cm. Presença de infiltração neoplásica do músculo periuretral. Ausência de infiltração neoplásica de demais estruturas adjacentes. Invasão neoplásica angiolinfática: não detectada. Margens cirúrgicas uretrais proximal e distal livres de comprometimento neoplásico. Mucosa uretral adjacente com condiloma. Estadiamento patológico (TNM): pT2 pNx pMx.

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento patológico (TNM/AJCC, 2017) dos tumores vesicais

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser determinado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTa – Carcinoma papilífero não invasivo
- ☐ pTis – Carcinoma "n situ" (plano)
- ☐ pT1 – O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (lâmina própria/córion)
- ☐ pT2 – O tumor infiltra a camada muscular própria.
  - ☐ pT2a – Camada muscular própria superficial (metade interna)
  - ☐ pT2b – Camada muscular própria profunda (metade externa)
- ☐ pT3 – O tumor infiltra o tecido adiposo perivesical
  - ☐ pT3a – Infiltração microscópica
  - ☐ pT3b – Infiltração macroscópica (tumor extravesical)
- ☐ pT4 – Infiltração de órgão/estrutura adjacente
  - ☐ pT4a – Infiltração do estroma prostático, útero ou vagina
  - ☐ pT4b – Infiltração de paredes abdominal ou pélvica

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não podem ser determinados
- ☐ pN0 – Sem metástase linfonodal
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional único situado na pelve verdadeira (perivesical, obturador, ilíaco interno/externo ou pré-sacral)
- ☐ pN2 – Metástases em linfonodos regionais múltiplos situados na pelve verdadeira
- ☐ pN3 – Metástase em linfonodo ilíaco comum

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Sem metástase à distância
- ☐ pM1 – Metástase presente
  - ☐ pM1a: Metástase limitada a linfonodo além da cadeia linfonodal ilíaca comum
  - ☐ pM1b: Metástase à distância não-linfonodal

VII.2 Estadiamento patológico (TNM-AJCC, 2017) dos tumores da uretra

pT – Tumor primário (uretra peniana masculina e uretra feminina)

- ☐ pTX – Não pode ser determinado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTa – Carcinoma papilífero, polipoide ou verrucoso não invasivo
- ☐ pTis – Carcinoma "in situ"
- ☐ pT1 – O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (lâmina própria/córion)
- ☐ pT2 – O tumor infiltra quaisquer das estruturas: corpo esponjoso, músculo periuretral
- ☐ pT3 – O tumor infiltra quaisquer das estruturas: corpos cavernosos, parede anterior da vagina
- ☐ pT4 – O tumor infiltra outros órgãos adjacentes

pT – Tumor primário (carcinoma urotelial da uretra prostática)

- ☐ pTX – Não pode ser determinado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTa – Carcinoma papilífero, polipoide ou verrucoso não invasivo
- ☐ pTis – Carcinoma "in situ" com envolvimento da uretra prostática ou de ductos periuretrais/periprostáticos, sem evidências de infiltração do estroma prostático
- ☐ pT1 – O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (aplicado apenas aos tumores que infiltram a partir do lúmem uretral)*
- ☐ pT2 – O tumor infiltra o estroma prostático, diretamente da superfície urotelial ou a partir dos ductos prostáticos
- ☐ pT3 – O tumor infiltra o tecido adiposo extraprostático
- ☐ pT4 – O tumor infiltra outros órgãos adjacentes

* **Nota:** Tumores que invadem diretamente os ductos prostáticos colonizados por carcinoma in situ são designados no mínimo como pT2, independentemente da profundidade e da extensão da invasão.

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não podem ser determinados
- ☐ pN0 – Sem metástase linfonodal
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional único da região inguinal ou pelve verdadeira (perivesical, obturador, ilíaco interno ou externo, ou pré-sacral).
- ☐ pN2 – Metástases em múltiplos linfonodos da região inguinal ou pelve verdadeira (perivesical, obturador, ilíaco interno ou externo, ou pré-sacral).

pM – Metástase a distância

- ☐ Não se aplica
- ☐ pM1 – Metástase à distância

Especificar topografia(s) _____

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Epidemiologia e tipos histológicos do carcinoma da bexiga e da uretra

O carcinoma de bexiga corresponde a 3 a 4% das neoplasias em todo o mundo. É mais frequente no sexo masculino, na proporção de 3,5:1 em relação ao feminino. Cerca de 90% dos tumores vesicais são classificados como carcinomas uroteliais, também denominados carcinomas de células transicionais. O carcinoma urotelial é um tumor heterogêneo com grande propensão a subtipos histológicos distintos e diferenciação divergente, com aspectos morfológicos característicos. Essas variantes têm diversos níveis de significado clínico em: (1) diagnóstico, na medida em que a identificação correta de determinada variante morfológica é essencial para evitar interpretações errôneas, principalmente com lesões benignas e tumores metastáticos; (2) prognóstico, para estratificação de risco do paciente; (3) terapêutica, como o diagnóstico de uma variante em particular pode estar associado com a introdução de uma terapia diferente da utilizada para os carcinomas uroteliais convencionais. Uma variedade de

padrões arquiteturais não usuais, como os tipos em ninho, invertido e microcístico, pode ser confundida com processos reativos ou tumores benignos. Outros, como as variantes plasmocitoide, micropapilar e de células discoesas, podem simular tumores metastáticos. Duas regras gerais devem estar sempre presentes ao se avaliar uma variante histológica de carcinoma urotelial: primeiramente, deve-se deixar consignado ao laudo anatomopatológico esse achado, pois as metástases decorrentes podem exibir apenas esse fenótipo não usual, o que facilita a correlação com o tumor primário; segundo, quanto mais o tumor se afasta do aspecto urotelial usual, mais se aproxima de uma neoplasia metastática ou infiltrando secundariamente a bexiga. Em geral, os carcinomas uroteliais com aspectos morfológicos não usuais têm pior prognóstico do que os carcinomas uroteliais convencionais. A variante plasmocitoide tem, com frequência, expressão imuno-histoquímica positiva para CD138, o que dificulta ainda mais o diagnóstico diferencial com plasmocitoma.

VIII.2 Classificação e graduação histológica das neoplasias uroteliais

Em razão do frequente padrão papilífero e friável das neoplasias, que as tornam muito propensas à fragmentação e ao deslocamento de blocos tumorais, recomenda-se adequada fixação do material antes do processamento macroscópico. Isso permite melhor acurácia na classificação e no estadiamento dos tumores. A graduação histológica classifica os tumores uroteliais em alto e baixo graus. Utiliza-se a classificação 2016 da Organização Mundial de Saúde (OMS):

Tumores Uroteliais

Carcinoma urotelial invasivo

Tipo em ninhos

Microcístico

Micropapilífero

Linfoepitelioma-símile

Plasmacitoide/"anel-de-sinete"/difuso

Sarcomatoide

Células gigantes

Pouco diferenciado

Lesões uroteliais não invasivas

Carcinoma urotelial "in situ"

Carcinoma urotelial papilífero não-invasivo, baixo grau

Carcinoma urotelial papilífero não-invasivo, alto grau

Neoplasia urotelial papilífera de potencial maligno incerto

Papiloma urotelial

Papiloma urotelial invertido

Proliferação urotelial de potencial maligno incerto

Displasia urotelial

Neoplasias de células escamosas

Carcinoma de células escamosas (puro)

Carcinoma verrucoso

Papiloma de células escamosas

Neoplasias glandulares

Adenocarcinoma, SOE

Entérico

Mucinoso

Misto

Adenoma viloso

Tumores do tipo Mülleriano

Carcinoma de células claras

Carcinoma endometrioide

Tumores Neuroendócrinos

Carcinoma de pequenas células

Carcinoma de grandes células

Tumor neuroendocrine bem diferenciado

Paraganglioma

VIII.3 Estadiamento e prognóstico

Os fatores prognósticos mais importantes para o carcinoma da bexiga/uretra são o estadiamento, a localização e a profundidade de invasão neoplásica. Outros fatores incluem grau histológico, margens cirúrgicas, invasão angiolinfática, idade e tipo de tratamento, bem como a presença e a gravidade da neoplasia urotelial associada. É de fundamental importância o papel do patologista ao definir o correto estadiamento do câncer de bexiga, pois, além de selecionar pacientes para quimioterapia neoadjuvante em material de ressecção transuretral, ele determina o estádio, que é considerado um dos principais fatores prognósticos, já que permite a estratificação de evolução câncer-específica após cistectomia radical. A sobrevida livre de doença e a sobrevida câncer-específica em 5 anos nos pacientes com pT0-pT1, pT2, pT3 e pT4 é referida como 80 a 90%, 50 a 80%, 30 a 50% e 20 a 40%, respectivamente.

Em casos de infiltração da lâmina própria, o diagnóstico incorreto de invasão linfovascular pode ser feito em razão dos artefatos de retração que ocorrem entre o tumor e o estroma. A expressão "carcinoma musculoinvasivo" é inadequada, devendo referir o tipo de invasão muscular, isto é, muscular da mucosa (pT1) versus muscular própria (pT2). Nos casos em que não é possível definir o tipo de músculo infiltrado pela neoplasia, um diagnóstico explicativo deve ser empregado (p. ex., carcinoma urotelial com infiltração de feixes musculares, indeterminado para o tipo de invasão muscular – não é possível determinar se o músculo infiltrado é a muscular da mucosa hipertrófica ou a camada muscular própria/detrusor). Na presença de efeitos de termocoagulação que limitam a avaliação histopatológica da neoplasia, estes devem ser consignados no laudo.

IX. Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017

Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. Modern Pathology 2009; 22:S96-S118.

Delahunt B, Amin MB, Hofstader F et al. Tumours of the renal pelvis and ureter. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds.). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC, 2004.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. J Clin Oncol 2005; 23:6533-9.

McKenney JK, Amin MB. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of urinary bladder neoplasms. Semin Diagn Pathol 2005; 22:69-87.

Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016.

Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M et al. Behavior of urothelial carcinoma with respectto anatomical location. J Urol 2007; 177:1715-20.

Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Data MW, Amin MB. Furthercharacterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol 2007; 31:1420-9.

Rabbani F. Prognostic factors im male urethral cancer. Cancer 2011; 117:2426-34.

Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 update. *Eur Urol*. 2015;68(5):868-879.

Reuter VE. Urinary bladder, ureter, and renal pelvis. In: Mills SE (ed.). Histology for pathologists. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

Voltar para a página inicial do manual

CAPÍTULO 3

CABEÇA E PESCOÇO – CÂNCER DE LÁBIO

Leandro Aurélio Liporoni Martins

Códigos de topografia – lábio (ver nota)

C00.0 Lábio superior externo; lábio superior, sem outras especificações (SOE); superfície vermelha do lábio superior

C00.1 Lábio inferior externo; lábio inferior, SOE; superfície vermelha do lábio inferior
C00.2 Lábio externo, SOE; superfície vermelha do lábio, SOE

C00.3 Mucosa do lábio superior; face interna do lábio superior

C00.4 Mucosa do lábio inferior; face interna do lábio inferior

C00.5 Mucosa do lábio, SOE; face interna do lábio, SOE

C00.6 Comissura labial

C00.8 Lesão sobreposta do lábio

C00.9 Lábio, SOE (exclui pele do lábio)

NOTA: este capítulo NÃO aborda a parte externa do lábio, incluindo sua superfície vermelha seca (vermelhão seco) e comissura labial. Restringe-se à parte úmida (interna) dos lábios superior e inferior.

Códigos de topografia – cavidade oral

C02.0 Superfície dorsal da língua, SOE; dois terços anteriores da superfície dorsal da língua

C02.1 Borda lateral da língua; ponta da língua

C02.2 Superfície ventral da língua, SOE; dois terços anteriores da superfície ventral da língua

C02.4 Amígdala lingual

C02.8 Lesão sobreposta da língua

C02.9 Língua, SOE

C03.0 Gengiva superior; mucosa alveolar superior; rebordo alveolar superior

C03.1 Gengiva inferior; mucosa alveolar inferior; rebordo alveolar inferior

C03.9 Gengiva, SOE

C04.0 Assoalho anterior da boca

C04.1 Assoalho lateral da boca

C04.8 Lesão sobreposta do assoalho da boca

C04.9 Assoalho da boca, SOE

C05.0 Palato duro

C06.0 Mucosa da bochecha; mucosa jugal; mucosa geniana; mucosa bucal; mucosa oral

C06.1 Vestíbulo da boca (superior e inferior); sulco alveolar; sulco labial; sulco bucal
C06.2 Trígono retromolar; área retromolar; triângulo retromolar

C06.8 Lesão sobreposta de outras partes e de partes não especificadas da boca
C06.9 Boca, SOE; cavidade/mucosa oral; cavidade bucal; glândula salivar menor, SOE

Códigos de topografia – orofaringe

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

I. Identificação e resumo clínico

1. Nome do paciente _____
2. Número do prontuário _____
3. Sexo

- ☐ Masculino
- ☐ Feminino

4. Idade_____

5. Resumo clínico _____

II. Dados clínicos relevantes

1. O paciente é fumante?

- ☐ Não
- ☐ Sim
- ☐ Leve
- ☐ Moderado
- ☐ Intenso

2. O paciente faz uso de bebidas alcoólicas?

- ☐ Não
- ☐ Sim
- ☐ Leve
- ☐ Moderado
- ☐ Intenso

3. História de exposição solar continuada (para tumores de lábio)

- ☐ Não
- ☐ Sim
- ☐ Leve
- ☐ Moderada
- ☐ Intensa

4. Higiene oral/bucal

- ☐ Boa
- ☐ Regular
- ☐ Ruim
- ☐ Péssima

5. Estado de conservação dos dentes

- ☐ Bom
- ☐ Regular
- ☐ Ruim
- ☐ Péssimo

6. Resultados de exames de imagem

- ☐ Radiografia simples _____
- ☐ Ultrassonografia (US) _____
- ☐ Tomografia computadorizada (TC) _____
- ☐ Ressonância magnética (RM) _____

7. Exame histopatológico anterior

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado

Diagnóstico Data ___ /___ /___

8. Estudo citológico

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado

Diagnóstico Data ___ /___ /___

9. Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado

Diagnóstico Data ___ /___ /___

10. Imunodepressão/supressão

- ☐ Sim
- ☐ Não

11. Estudo biomolecular (pesquisa para o papilomavírus humano [HPV])

☐ Não realizado
☐ Realizado
Diagnóstico _____

12. Presença de lesão induzida por HPV em outra topografia

☐ Não
☐ Sim
Local _____

13. Estudo biomolecular (pesquisa para o vírus Epstein-Barr [EBV])

☐ Não realizado
☐ Realizado
Diagnóstico _____

14. Presença de lesão induzida por EBV em outra topografia

☐ Não
☐ Sim
Local _____

15.Tratamento prévio

☐ Não
☐ Sim
Qual? _____

III. Procedimento cirúrgico

☐ Biópsia incisional
☐ Excisão local ampla
☐ Ressecção cirúrgica
  ☐ Ressecção de mucosa bucal (especificar) _____
  ☐ Glossectomia (especificar) _____
  ☐ Gengivectomia (especificar) _____
  ☐ Pelvectomia (especificar) _____
  ☐ Segmento de palato duro (geralmente associado à maxilarectomia de infraestrutura, mesoestrutura ou supraestrutura) (especificar) _____
  ☐ Estafilectomia (palato mole) (especificar) _____
  ☐ Orofaringectomia (especificar) _____
  ☐ Comando (*combined mandibulectomy and neck dissection operation*): cirurgia complexa, composta, para ressecções de tumores de boca, assoalho, gengiva, trígono retromolar e/ou orofaringe; associada à mandibulectomia marginal ou segmentar e esvaziamento cervical (especificar) _____
  ☐ Outro(s) procedimento(s) (especificar) _____

Esvaziamento cervical

☐ Não
☐ Sim
  ☐ Seletivo
  ☐ Supraomo-hióideo (glândula submandibular, linfonodos níveis I, II e III)
  ☐ Radical modificado (glândula submandibular, linfonodos níveis I, II, III, IV, às vezes, nível V)
  ☐ Radical (glândula salivar submandibular, linfonodos níveis I, II, III, IV e V; veia jugular interna; músculo esternocleidomastóideo)
  ☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Espécime enviado

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

IV.2 Integridade do espécime

- ☐ Intacto
- ☐ Fragmentado

IV.3 Lateralidade do espécime

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

IV.4 Tamanho do espécime: medidas ___ x ___ x ___ cm

Medidas adicionais ___ x ___ x ___ cm

IV.5 Estruturas presentes no espécime (especificar) _____

IV.6 Outras estruturas que acompanham o espécime principal

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

IV.7 Tumor (lesão)

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

IV.7.1 Medidas do tumor (lesão) ___ x ___ cm

IV.7.2 Maior espessura do tumor (lesão) ___ cm

IV.7.3 Padrão de crescimento do tumor (lesão)

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

IV.7.4 Cor do tumor (lesão) _____

IV.7.5 Consistência do tumor (lesão) _____

IV.7.6 Aspecto das superfícies externas de corte

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

IV.7.7 Necrose

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Focal
- ☐ Extensa

IV.7.8 Hemorragia

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Focal
- ☐ Extensa

IV.7.9 Localização do tumor (lesão)

- ☐ Mucosa do lábio superior (face interna do lábio superior)
- ☐ Mucosa do lábio inferior (face interna do lábio inferior)
- ☐ Borda lateral da língua
- ☐ Ponta da língua
- ☐ Superfície ventral da língua (dois terços anteriores da superfície ventral da língua)
- ☐ Superfície dorsal da língua (dois terços anteriores da superfície dorsal da língua)
- ☐ Dois terços anteriores da língua, SOE
- ☐ Gengiva superior (mucosa alveolar superior, rebordo alveolar superior)
- ☐ Gengiva inferior (mucosa alveolar inferior, rebordo alveolar inferior)
- ☐ Assoalho anterior da boca
- ☐ Assoalho lateral da boca
- ☐ Assoalho da boca, SOE
- ☐ Palato duro
- ☐ Mucosa da boca (jugal/geniana/bochecha/oral)
- ☐ Vestíbulo superior da boca/maxilar (sulco: alveolar/labial/bucal superior)
- ☐ Vestíbulo inferior da boca/mandibular (sulco: alveolar/labial/bucal inferior)
- ☐ Trígono retromolar (área retromolar, triângulo retromolar)
- ☐ Processo alveolar superior/maxilar
- ☐ Processo alveolar inferior/mandibular
- ☐ Lesão sobreposta de outras partes e de partes não especificadas da boca (especificar) _____
- ☐ Orofaringe, parede anterior
  - ☐ Base da língua (língua posterior, terço posterior da língua)
  - ☐ Valécula
- ☐ Orofaringe, parede lateral
  - ☐ Fossa amigdaliana
  - ☐ Pilar amigdaliano (prega glossopalatina)
  - ☐ Tonsila palatina (amígdala), SOE

- ☐ Orofaringe, parede posterior
  - ☐ Parede faríngea
- ☐ Orofaringe, parede superior
  - ☐ Palato mole
  - ☐ Úvula
- ☐ Não especificada

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

IV.8 Tecidos adjacentes

IV.8.1 Linfonodos cervicais

- ☐ Não foram identificados linfonodos
- ☐ Foram identificados linfonodos (colocar número total de linfonodos em cada nível)
- ☐ Esvaziamento seletivo
- ☐ Esvaziamento supraomo-hióideo
  - ☐ Nível I
  - ☐ Nível II
  - ☐ Nível III
- ☐ Esvaziamento radical modificado
  - ☐ Nível I
  - ☐ Nível II
  - ☐ Nível III
  - ☐ Nível IV
  - ☐ Nível V
- ☐ Esvaziamento radical
  - ☐ Nível I
  - ☐ Nível II
  - ☐ Nível III
  - ☐ Nível IV
  - ☐ Nível V
- ☐ Medida do maior linfonodo ___ x ___ x ___ cm (especificar nível) _____
- ☐ Cor (externamente e aos cortes) _____
- ☐ Consistência (externamente e aos cortes) _____
- ☐ Aspecto da superfície de corte _____

IV.8.2 Glândula salivar submandibular

Medida ___ x ___ x ___ cm

Aspecto externo e da superfície de corte

- ☐ Macroscopicamente normal
- ☐ Macroscopicamente infiltrada pelo tumor
- ☐ A glândula submandibular não está presente

IV.8.3 Veia jugular interna

- ☐ Macroscopicamente normal
- ☐ Macroscopicamente infiltrada pelo tumor (parede vascular, se o comprometimento é luminal, trata-se de embolização neoplásica vascular)
- ☐ A veia jugular interna não está presente

IV.8.4 Músculo esternocleidomastóideo

- ☐ Macroscopicamente normal
- ☐ Macroscopicamente infiltrado pelo tumor
- ☐ O músculo esternocleidomastóideo não está presente

IV.9 Processamento macroscópico

O processamento macroscópico da peça cirúrgica pode ser facilitado com exames de imagem como radiografia simples, US, TC e RM. Auxiliam tanto na descrição do espécime cirúrgico quanto na identificação do epicentro do tumor (lesão) e possíveis planos/estruturas infiltradas. Geralmente os espécimes cirúrgicos dos tumores da cavidade oral e orofaringe são complexos, pois são grandes e ultrapassam os limites anatômicos da localização primária, que nem sempre pode ser identificada com precisão. Quando o espécime cirúrgico vier acompanhado de osso ou parte dele (mandíbula ou maxila), nos casos de neoplasias de mucosas da cavidade oral e orofaringe, é importante saber se essa estrutura está comprometida ou não pelo tumor, e a área mais suspeita deve ser descalcificada para processamento e estudo histológico (os exames de imagem são importantes nessa identificação).

Todas as margens (limites) cirúrgicas do espécime devem ser examinadas por exame peroperatório de congelação ou em parafina, no caso de a primeira não ser realizada. Cada espécime tem suas margens cirúrgicas apropriadas, que devem ser indicadas e/ou marcadas pelo cirurgião, mas o patologista deve ter sempre em mente – genericamente, pelo menos – as margens cirúrgicas anterior, posterior, lateral direita, lateral esquerda, superior, inferior e profunda, de cada espécime que está sendo examinado.

Para o processamento histológico, além das margens cirúrgicas que não foram congeladas, o patologista deve representar o tumor em cada uma das localizações comprometidas, e o número de fragmentos a serem processados deve ser proporcional ao tamanho do tumor (recomenda-se cerca de um fragmento para cada centímetro de tumor). Toda a espessura do tumor, bem como suas diferentes áreas, devem ser representadas para exame histopatológico, incluindo a transição do tumor com a mucosa e/ou pele e do tumor com a mucosa e/ou tecido normal circunjacente. É fundamental representar adequadamente pois o laudo anatomopatológico é um documento médico-legal, além de muitas vezes ditar o tratamento subsequente.

V. Exame microscópico

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

V.2 Outras topografias comprometidas: extensão do tumor primário nas estruturas adjacentes (relatar quais estruturas adjacentes estão infiltradas pelo tumor: mucosa, musculatura esquelética, osso e/ou dente, pele, cavidade nasal, outras partes moles especificando quais são elas sempre que possível, etc.)

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

V.4 Medida da maior espessura do tumor: relatar. No entanto, mais importante que a espessura tumoral, é a profundidade de invasão (*depth of invasion* – [DOI]), para o CEC de lábio (mucosa interna) e de cavidade oral, devido ao impacto prognóstico. A DOI é obtida traçando-se uma linha horizontal que parte da membrana basal do epitélio normal, em seu ponto mais próximo ao tumor; feito isso se traça outra linha, dessa vez vertical, a partir do ponto mais profundo do comprometimento neoplásico, em direção à linha horizontal já traçada. Obtêm-se assim, o ponto de intersecção destas duas linhas. A DOI é a medida (reportada sempre em milímetros) deste ponto de intersecção até o ponto mais profundo de infiltração (vide figuras 1 e 2). Importante salientar que se trata de parâmetro distinto, uma vez que a espessura tumoral de um tumor vegetante será maior que a DOI, e o inverso pode ocorrer no caso de um tumor com ulceração profunda (a DOI poderá ser maior que a espessura).

Relatar também, além da espessura tumoral e da DOI, quais estruturas adjacentes estão infiltradas pelo tumor (mucosa, musculatura esquelética, osso, dente, pele, cavidade nasal, outras partes moles, etc.).

Figura 1: Profundidade de invasão (DOI)

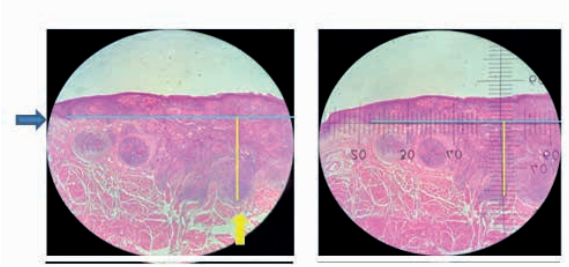


Figura 1: Linha azul horizontal traçada a partir da membrana basal epitelial (seta azul), em seu ponto ainda íntegro e o mais próximo possível do tumor. Linha amarela vertical traçada a partir do ponto mais profundo de invasão tumoral (seta amarela), em direção à linha azul. A DOI é a medida da linha amarela, em milímetros (no exemplo, aproximadamente 1,7 mm).

Figura 2: DOI – demonstração prática com régua óptica micrométrica

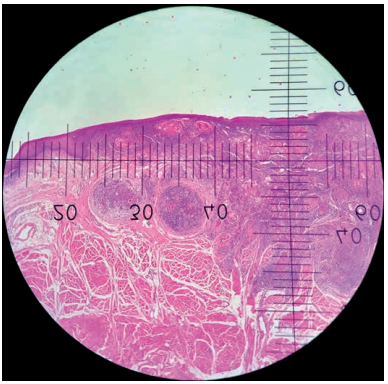


Figura 2: Linha horizontal a partir da membrana basal epitelial intacta. A DOI é medida a partir desta linha horizontal, em direção a parte mais profunda do tumor (linha vertical): neste exemplo com régua transparente, a DOI = 1,7 milímetros.

V.5 Tipos histológicos do tumor – classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), 2017 (ver item "IX. Considerações gerais") – exemplos mais comuns.

- ☐ Carcinomas *in situ* (na maioria das vezes, é carcinoma epidermoide [CEC])
- ☐ CEC com invasão mínima do córion (microinvasor ou superficialmente invasivo)
- ☐ CEC invasivo ou infiltrante (sinônimos: carcinoma de células escamosas, carcinoma escamocelular, carcinoma espinocelular).
- ☐ Convencional
  - ☐ Queratinizante (ou ceratinizante, ceratinizado)
  - ☐ Não queratinizante (ou não ceratinizante, não ceratinizado)
- ☐ HPV-Positivo (orofaringe, apenas)
- ☐ HPV-Negativo (orofaringe, apenas)
- ☐ HPV-Status desconhecido (orofaringe, apenas)

Variantes de CEC

- ☐ CEC acantolítico
- ☐ CEC verrucoso
- ☐ CEC sarcomatoide (ou de células fusiformes, com reação sarcomatosa)
- ☐ CEC basaloide
- ☐ CEC papilífero
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma indiferenciado (ou tipo linfoepitelioma, linfoepitelial)

- ☐ Carcinomas de glândulas salivares menores
- ☐ Carcinoma de células acinares
- ☐ Carcinoma adenoide cístico (especificar padrão predominante)
  - ☐ Padrão tubular (especificar percentagem [%] do componente sólido, se houver: _ %)
  - ☐ Padrão cribriforme (especificar % do componente sólido, se houver: _ %)
  - ☐ Padrão sólido, se >30% (especificar % do componente sólido: _ %)
- ☐ Carcinoma mucoepidermóide
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Adenocarcinoma polimorfo clássico
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Adenocarcinoma polimorfo cribriforme (adenocarcinoma cribriforme de origem salivar)
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma secretor (análogo mamário [MASC])
- ☐ Carcinoma de ducto salivar
- ☐ Carcinoma epitelial-mioepitelial
- ☐ Carcinoma (hialinizante) de células claras
- ☐ Adenocarcinoma SOE, tipo glândula salivar
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Adenocarcinoma de células basais
- ☐ Carcinossarcoma (tumor misto maligno verdadeiro)
- ☐ Carcinoma intraductal
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma mioepitelial
- ☐ Carcinoma oncocítico
- ☐ Carcinoma linfoepitelial
- ☐ Carcinoma ex adenoma pleomórfico
  - ☐ Minimamente invasivo
  - ☐ Invasivo
  - ☐ Não invasivo (intracapsular)
- ☐ Carcinoma neuroendócrino
  - ☐ Bem diferenciado (tumor carcinoide)
  - ☐ Moderadamente diferenciado (tumor carcinoide atípico)
  - ☐ Pouco diferenciado (carcinoma de pequenas células)
  - ☐ Pouco diferenciado (carcinoma de grandes células)
  - ☐ Combinado (ou composto) – especificar tipos
- ☐ Para orofaringe, apenas:
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células HPV-Positivo
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células HPV-Negativo
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células HPV-Positivo
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células HPV-Negativo
- ☐ Melanoma de mucosa
- ☐ Outro (especificar) _____

V.6Diferenciação histológica (grau histológico)

- ☐ Não se aplica (CEC associado ao HPV, por exemplo)
- ☐ O grau histológico não pode ser avaliado
- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
- ☐ Indiferenciado
- ☐ Outro (especificar) _____

V.7Invasão vascular (sanguínea ou linfática)

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
  - ☐ Intratumoral
  - ☐ Extratumoral

V.8Infiltração perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente (relatar, quando possível, a medida do maior diâmetro do nervo comprometido, em milímetros [mm])
  - ☐ Focal
  - ☐ Multifocal
  - ☐ Intratumoral
  - ☐ Extratumoral

V.9Pior padrão de invasão (*worst pattern of invasion* – WPOI): padrão 5 (WPOI-5) – relato não obrigatório, porém recomendado

Para lábio (mucosa interna) e cavidade oral, apenas:

- ☐ WPOI 5 (dispersão tumoral maior (>) ou igual (=) 1,0 mm entre o fronte de invasão e o satélite tumoral mais distante do epicentro ou entre satélites tumorais ou entre o fronte de invasão e infiltração neural/vascular)
  - ☐ Ausente
  - ☐ Presente
- ☐ WPOI 1 a 4 (padrões de invasão 1, 2, 3 e 4 – não tão relevantes como o anterior [WPOI 5])
  - ☐ Ausente
  - ☐ Presente

V.10Avaliação das margens cirúrgicas (especificar se foram avaliadas no exame peroperatório de congelação ou em parafina)

- ☐ Não se aplica (em caso de biópsias incisionais)
- ☐ Não podem ser avaliadas (explicar o motivo) _____
- ☐ Não comprometidas por neoplasia invasiva (livres); medida da menor distância entre o tumor e a margem mais próxima (especificar) ___ mm
- ☐ Comprometida(s) pelo tumor (especificar) _____
- ☐ Não comprometidas por displasia de alto grau/carcinoma in situ (livres); medida da menor distância entre a displasia e a margem mais próxima (especificar) ___ mm
- ☐ Comprometida(s) por displasia de alto grau/carcinoma *in situ* (especificar) _____

V.11Condição dos linfonodos cervicais

- ☐ Não se aplica (especificar o motivo) _____
- ☐ Total de linfonodos comprometidos (especificar nível)_____
- ☐ Total de linfonodos examinados (especificar nível) _____
- ☐ Medida do maior linfonodo com metástase (especificar nível) ___ cm _____
- ☐ Medida da maior metástase (especificar nível) ___ cm **_____**

V.12Extensão neoplásica extranodal (*extranodal extension* – ENE): extravasamento tumoral além da cápsula do linfonodo

- ☐ Ausente
- ☐ Presente (especificar nível)
  - ☐ ENEmi (extensão extranodal microscópica): até 2,0 mm (distância máxima entre o limite natural da cápsula do linfonodo e o foco de extravasamento neoplásico extracapsular) – relato não obrigatório
  - ☐ ENEma (extensão extranodal macroscópica): > 2,0 mm – relato não obrigatório

pT – Tumor primário – lábio (mucosa interna) e cavidade oral

- ☐ pTx – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pTis – Carcinoma in situ
- ☐ pT1 – Tumor < ou = 2 cm com DOI < ou = 5 mm
- ☐ pT2 – Tumor < ou = 2 cm com DOI > 5 mm; ou tumor > 2 cm e < ou = 4 cm com DOI < ou = 10 mm
- ☐ pT3 – Tumor > 2 cm e < ou = 4 cm com DOI > 10 mm; ou tumor > 4 cm com DOI < ou = 10 mm
- ☐ pT4a – Tumor > 4 cm com DOI > 10 mm; ou tumor que invade estruturas adjacentes (por exemplo, através da cortical óssea da mandíbula ou maxila, envolvimento do seio maxilar ou compromete pele da face); ou tumor extenso com envolvimento bilateral da língua e/ou com DOI > 20 mm
- ☐ T4b – Tumor que invade o espaço mastigador, lâminas pterigoides ou base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna

Nota: erosão superficial isolada do osso/alvéolo dentário por um tumor primário de gengiva não é suficiente para classificá-lo como pT4. DOI é a profundidade de invasão e não espessura tumoral.

pN – Linfonodos regionais (cervicais) – lábio (mucosa interna) e cavidade oral

- ☐ pNx – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN2 – Metástase como descrito a seguir:
- ☐ pN2a – Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão e ENE(+); ou metástase em um único linfonodo homolateral > 3 cm mas não > que 6 cm em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN2b – Metástase em múltiplos linfonodos homolaterais, nenhum > 6 cm em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum > 6 cm em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN3 – Metástase como descrito a seguir:
- ☐ pN3a – Metástase em um linfonodo > 6 cm em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN3b – Metástase em um único linfonodo homolateral > 3 cm em sua maior dimensão e ENE(+); ou metástase em múltiplos linfonodos homolaterais, contralaterais ou bilaterais com qualquer ENE; ou metástase em um único linfonodo contralateral de qualquer tamanho e ENE(+)

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

pT – Tumor primário – orofaringe com HPV associado (HPV positivo)

- ☐ pT0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- ☐ pT2 – Tumor > 2 cm mas não > 4 cm em sua maior dimensão
- ☐ pT3 – Tumor > 4 cm em sua maior dimensão; ou extensão para a superfície lingual da epiglote
- ☐ pT4 – Tumor invade laringe, musculatura extrínseca da língua, músculo pterigoide medial, palato duro; ou mandíbula ou além (ver nota)

Nota: extensão mucosa para a superfície lingual da epiglote, a partir de tumor primário da base da língua e valécula, não constitui invasão da laringe (será pT3).

pT – Tumor primário – orofaringe sem HPV (tumor HPV negativo)

- ☐ pTx – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pTis – Carcinoma in situ
- ☐ pT1 – Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
- ☐ pT2 – Tumor > 2 cm mas não > 4 cm em sua maior dimensão

- ☐ pT3 – Tumor > 4 cm em sua maior dimensão; ou extensão para a superfície lingual da epiglote
- ☐ pT4a – Tumor invade laringe, musculatura extrínseca da língua, músculo pterigoide medial, palato duro; ou mandíbula (ver nota)
- ☐ pT4b – Tumor invade músculo pterigoide lateral, lâminas pterigoides, nasofaringe lateral, base do crânio; ou envolve a artéria carótida

Nota: extensão mucosa para a superfície lingual da epiglote, a partir de tumor primário da base da língua e valécula, não constitui invasão da laringe.

pN – Linfonodos regionais (cervicais) – orofaringe com HPV associado (HPV positivo)

- ☐ pNx – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em 4 ou menos linfonodos
- ☐ pN2 – Metástase em mais de 4 linfonodos

pN – Linfonodos regionais (cervicais) – orofaringe sem HPV (tumor HPV negativo)

- ☐ pNx – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN2 – Metástase como descrito a seguir:
- ☐ pN2a – Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão e ENE(+); ou metástase em um único linfonodo homolateral > 3 cm mas não > que 6 cm em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN2b – Metástase em múltiplos linfonodos homolaterais, nenhum > 6 cm em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum > 6 cm em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN3 – Metástase como descrito a seguir:
- ☐ pN3a – Metástase em um linfonodo > 6 cm em sua maior dimensão e ENE(-)
- ☐ pN3b – Metástase em um único linfonodo homolateral > 3 cm em sua maior dimensão e ENE(+); ou metástase em múltiplos linfonodos homolaterais, contralaterais ou bilaterais com qualquer ENE; ou metástase em um único linfonodo contralateral de qualquer tamanho e ENE(+)

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

VII.2 pTNM do melanoma maligno de mucosa

pT – Tumor primário – melanoma de mucosa

- ☐ pTx – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ pT3 – Tumor limitado a mucosa ou imediatamente subjacente ao tecido mole, independentemente da espessura tumoral ou de sua maior dimensão; por exemplo doença nasal polipoide, lesões pigmentadas ou não da cavidade oral, faringe ou laringe
- ☐ pT4a – Tumor invade tecidos moles profundos, cartilagem, osso ou pele sobrejacente
- ☐ pT4b – Tumor invade cérebro, dura-máter, base do crânio, nervos cranianos distais (ou inferiores) (IX, X, XI, XII), espaço mastigador, artéria carótida, espaço pré-vertebral ou estruturas mediastinais

Nota: melanomas de mucosa são tumores agressivos; portanto, pT1 e pT2 estão omitidos.

pN – Linfonodos regionais – melanoma de mucosa

- ☐ pNx – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional

pN0 (válido para carcinomas, adenocarcinomas e melanomas de lábio (mucosa interna), de cavidade oral e de orofaringe)

O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá o mínimo de 10 linfonodos. Já o exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical radical ou radical modificado incluirá 15 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado não seja encontrado, classifica-se como pN0. Quando o tamanho for um critério para a classificação pN, mede-se a metástase, e não o linfonodo inteiro.

VII.3 Drenagem linfática

☐ Lábio superior: linfonodos pré-auriculares, infraparotídeos, submandibulares e submentonianos; esvaziamento seletivo homolateral.
☐ Lábio inferior medial: linfonodos submentonianos; esvaziamento seletivo bilateral.
•Lábio inferior lateral: linfonodos submandibulares; esvaziamento seletivo bilateral.
•Mucosa oral: linfonodos submentonianos e submandibulares.
☐ Rebordos alveolares: linfonodos submentonianos e submandibulares.
•Trígono retromolar: linfonodos cervicais superiores.
☐ Assoalho da boca, parte anterior: linfonodos inferiores da cadeia cervical profunda superior via linfonodos submentonianos.
☐ Assoalho da boca, outras partes: linfonodos submandibulares e cervicais profundos superiores.
☐ Língua: a drenagem linfática se inicia do extenso plexo submucoso com drenagem posterior para os linfonodos cervicais profundos.
☐ Palato duro: linfonodos cervicais profundos superiores e retrofaríngeos.

☐ Gengiva superior e porção póstero-inferior: linfonodos submandibulares.
•Gengiva, porção ínfero-anterior: linfonodos submentonianos
☐ Orofaringe: linfonodos cervicais profundos superiores, principalmente os dos grupos jugulodigástricos e júgulo-omo-hióideo.

VIII. Diagnóstico final (exemplos)

VIII.1 Produto de ressecção de lesão de mucosa labial (lábio inferior)

Carcinoma epidermoide queratinizante bem diferenciado, invasivo, ulcerovegetante em mucosa de lábio inferior, medindo 1,2 x 1,0 cm, com 3,0 milímetros de profundidade de invasão (DOI). A neoplasia infiltra córion mucoso e não acomete o tecido muscular estriado esquelético subjacente. Não foram detectadas invasão vascular ou infiltração perineural; ausência de necrose e de áreas de hemorragia. Não detectado pior padrão de invasão 5 (WPOI 5 ausente). Margens cirúrgicas, previamente submetidas ao exame peroperatório de congelação, livres de comprometimento neoplásico (a neoplasia dista 0,5 cm da margem cirúrgica mucosa mais próxima: lateral direita).

Estadiamento anatomopatológico: pT1.

VIII.2 Produto de glossopelvemandibulectomia segmentar à direita e esvaziamento cervical radical homolateral

Carcinoma epidermoide queratinizante moderadamente diferenciado, invasivo e ulcerado, localizado em assoalho lateral direito da boca. Mede 4,5 x 3,5 cm, com 2,1 cm de espessura e com 25,0 mm de profundidade de invasão (DOI). A neoplasia infiltra córion mucoso, tecido muscular estriado esquelético do assoalho, a glândula sublingual, a borda lateral da porção ventral da língua (mucosa e musculatura), além da mucosa gengival inferior e do osso mandibular adjacente, homolaterais. Presença de áreas de carcinoma *in situ* e de displasia de alto grau (displasia epitelial acentuada) na mucosa do assoalho, nas áreas adjacentes ao tumor. Presença de invasão vascular. Presença de infiltração perineural multifocal e extratumoral (medida do maior diâmetro neural é de 0,2 mm). Ausência de necrose e presença de áreas de hemorragia. Detectado pior padrão de invasão 5 (WPOI 5 presente). Margens cirúrgicas livres (maiores que 1,0 cm), efetuadas na peça cirúrgica. Carcinoma epidermoide metastático em 03 linfonodos do nível III (03/15), com extensão extranodal microscópica (ENE*mi*). O maior linfonodo mede 2,2 cm. A maior metástase mede 1,5 cm. Glândula submandibular, veia jugular interna, músculo esternocleidomastóideo e demais linfonodos à direita (4 do nível I, 11 do nível II, 10 do nível IV e 7 do nível V) livres de comprometimento neoplásico. Total: 03/47 linfonodos

Estadiamento anatomopatológico: pT4a pN3b.

VIII.3 Produto de maxilectomia de infraestrutura à direita

Adenocarcinoma polimorfo clássico, de baixo grau de malignidade, medindo 2,3 x 1,5 cm, com 1,3 cm de espessura máxima, bem delimitado, não encapsulado, sobrelevado, localizado em submucosa de palato duro à direita, com mucosa suprajacente íntegra, exibindo hiperplasia epitelial sem atipias. Presença de extensa infiltração perineural. Não detectada invasão vascular; ausência de necrose e de áreas de hemorragia. Margens cirúrgicas, previamente submetidas ao exame peroperatório de congelação, livres de neoplasia (maiores que 1,0 cm).

Estadiamento anatomopatológico: pT2.

VIII.4 Produto de estafilectomia total

Carcinoma epidermoide não queratinizante, variante basaloide, invasivo. Neoplasia pouco diferenciada, exibindo áreas focais de necrose e de hemorragia, formando lesão ulcerada, irregular, mal delimitada, medindo 3,0 x 1,6 cm, com 1,5 cm de espessura, localizada em palato mole. Não foram observadas invasão vascular nem infiltração perineural. Margens cirúrgicas, previamente submetidas ao exame peroperatório de congelação: limite anterior comprometido pela neoplasia; demais limites cirúrgicos livres. A mucosa adjacente à neoplasia exibe displasia de alto grau (moderada a acentuada) e hiperplasia com hiperqueratose (leucoplasia, clinicamente). Os três linfonodos examinados estão livres de neoplasia.

O estudo imuno-histoquímico mostrou positividade difusa para 34-beta-E12; positividade focal para *pool* de citoqueratinas (AE1/AE3), EMA e CAM5.2; positividade tipo *dot like* para vimentina. Positividade focal e fraca em raras células neoplásicas para p63 e GFAP. Negatividade para cromogranina, sinaptofisina, p16 e proteína S100.

Estadiamento anatomopatológico: pT2 pN0.

VIII.5 Produto de amigdalectomia esquerda com esvaziamento cervical supraomo-hióideo à esquerda

Carcinoma epidermoide HPV positivo, invasivo. Neoplasia não queratinizante, localizada em tonsila palatina (amígdala esquerda), exibindo áreas focais de necrose. É mal delimitada e mede 3,0 x 1,5 cm, com 1,0 cm de espessura. Não compromete o escasso tecido muscular estriado esquelético da profundidade. Não detectadas invasão vascular e infiltração perineural. A mucosa das criptas, adjacente à neoplasia, não exibe atipias. As margens cirúrgicas estão livres de comprometimento neoplásico (efetuadas na peça cirúrgica). Carcinoma epidermoide HPV positivo metastático em 01 linfonodo (01/01), sem extensão extranodal (ENE). Localiza-se na transição dos níveis II/III à esquerda. O linfonodo mede 2,8 cm. A metástase, cística, mede 2,0 cm. Demais linfonodos à esquerda (1 do nível I, 4 do nível IIA, 5 do nível IIB e 10 do nível III) livres de comprometimento neoplásico. Total: 01/21 linfonodos.

O estudo imuno-histoquímico mostrou positividade forte e difusa para o p16 (tanto no tumor, como na metástase cística; ou seja, trata-se de CEC imunorreativo para p16). Realizado ainda exame de hibridização *in situ* para confirmação e genotipagem, com resultado positivo para HPV de alto risco.

Estadiamento anatomopatológico: pT2 pN1

IX. Comentários e considerações gerais

Os carcinomas da pele do lábio (C44.0), incluindo porção seca labial, não úmida; se comportam de maneira similar aos carcinomas de pele de outras localizações anatômicas e devem ser estadiados de acordo com a classificação TNM para tumores malignos de pele.

Os tumores de mucosa do lábio (parte úmida), de cavidade oral e orofaringe podem ser benignos ou malignos e são classificados como epiteliais (papilomas de células escamosas, carcinomas), mesenquimais (sarcomas) ou ainda hematolinfoides (linfomas), estes dois últimos não relatados neste capítulo.

Os tumores malignos epiteliais de lábio (mucosa interna), de cavidade oral e orofaringe são mais frequentes em homens entre a quinta e a sexta décadas da vida. Podem estar associados à infecção pelo HPV (principalmente dos tipos 16 e 18, que são os subtipos de alto risco), em pequena percentagem para os tumores de cavidade oral, mas em alta (60-80%) para os tumores de orofaringe (compreende tonsilas palatinas – amígdalas, palato mole, base da língua, tonsila lingual e as paredes laterais e posterior da faringe).

O CEC é o tipo histológico mais frequente do lábio, da cavidade oral e da orofaringe, respondendo por mais de 90% de todos os tumores malignos dessas localizações. Existe forte associação entre esse tipo de câncer e o sinergismo entre o tabaco e o abuso de bebidas alcoólicas. A maioria dos CEC é queratinizada (ou queratinizante), mas também existem os não queratinizados, geralmente mais associados à infecção viral (HPV).

Em biópsias pequenas de lesões na orofaringe, quando houver dificuldade em determinar se a lesão queratiniza ou não, é recomendado a pesquisa (p16 por imuno-histoquímica ou métodos moleculares que são mais específicos) do HPV de alto risco. Os tumores positivos para HPV nesta localização são tipicamente não queratinizantes e, muitas vezes, se mostram pequenos no sítio primário (sem sintomatologia) e o diagnóstico costuma ocorrer devido ao aumento linfonodal consequente a metástase cervical cística (50% dos CECs positivos para HPV na orofaringe são diagnosticados assim e 85% desses tumores desenvolvem metástases. Ou seja, até 1/3 dos CECs orofaríngeos positivos para o HPV se apresentam com primário oculto). A pesquisa de HPV de alto risco como rotina em metástase de CEC de sítio primário desconhecido só deve ser feita se os linfonodos pertencerem aos grupos apropriados (cervicais, supero e médio-jugulares). Evitar as terminologias "basaloide" para o CEC associado ao HPV (a variante basaloide do CEC convencional tem morfologia diferente) e "pouco diferenciado" (por contrastar com o bom prognóstico dos tumores relacionados ao HPV).

São variantes dos CEC convencionais: CEC verrucoso, CEC papilífero (exofítico), CEC sarcomatoide (CEC de células fusiformes), CEC basaloide e carcinoma adenoescamoso. Muitas vezes, os CEC invasivos são acompanhados de lesões precursoras e/ou pré-malignas: carcinoma microinvasor ou superficialmente invasivo, carcinoma *in situ*, displasias de alto grau (displasia epitelial moderada e acentuada) e de baixo grau (displasia epitelial leve), lesões eritroplásicas, leucoplásicas e/ou mistas (eritroleucoplásicas). As lesões eritroplásicas e as mistas mostram alta porcentagem de displasia, frequentemente de alto grau, e podem evoluir para câncer. As leucoplasias geralmente não evoluem para câncer, podendo regredir quando o fator etiológico é retirado; a maioria das leucoplasias não mostra displasia epitelial e sim hiperplasia epitelial. A leucoplasia verrucosa proliferativa, geralmente múltipla, que ocorre com maior frequência em mucosa oral de mulheres (4:1), mas também pode acometer homens (língua), apresenta muitas recidivas e pode progredir rapidamente para câncer.

Os tumores epiteliais originários em glândula salivar menor são mais frequentes em mulheres, também acometem lábios, cavidade oral e orofaringe e são classificados em: (1) benignos: adenoma pleomórfico, adenoma canalicular, adenoma de células basais, oncocitoma, mioepitelioma, papiloma ductal, cistoadenoma; (2) malignos: carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma polimorfo, carcinoma de células acinares, carcinoma epitelial-mioepitelial, adenoma pleomórfico metastatizante, carcinoma ex adenoma pleomórfico, carcinossarcoma, carcinoma de ducto salivar, carcinoma (hialinizante) de células claras, adenocarcinoma de células basais, carcinoma oncocítico, carcinoma mioepitelial, cistoadenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma sebáceo, carcinoma secretor e adenocarcinoma SOE.

Outros tumores que podem acometer lábio, cavidade oral e orofaringe: (1) benignos: mioblastoma de células granulares (principalmente na língua), queratoacantoma, épulis de células (granulares) congênito; (2) malignos: carcinoma indiferenciado tipo linfoepitelioma, carcinoma neuroendócrino (bem, moderadamente e pouco diferenciado), carcinoma de pequenas células, adenocarcinomas (tipo não glândula salivar) e melanoma de mucosa.

A seguir, alguns exemplos de lesões tumorais e não tumorais que podem acometer lábios, cavidade oral e orofaringe e que podem simular neoplasias malignas:

- ☐ Lesões associadas à infecção pelo HPV: papiloma de células escamosas (neoplasia benigna de origem epitelial), verruga vulgar (lesão não neoplásica), condiloma acuminado (verruga venérea, condiloma venéreo), papilomas e papilomatose florida (geralmente em pacientes HIV-positivos, imunossupressão e infecção pelo HPV).
- ☐ Doenças inflamatórias: infecção bacteriana aguda que pode evoluir com formação de abscesso (por exemplo, amigdalite), infecção por micobactéria (por exemplo, tuberculose), infecção por fungos (por exemplo, candidíase, blastomicose sul-americana), infecção viral (por exemplo, HPV, vírus Epstein-Barr [EBV], mononucleose infecciosa, HIV, citomegalovírus [CMV]), doença da arranhadura do gato, doenças granulomatosas (por exemplo, sarcoidose).
- ☐ Lesões císticas, não neoplásicas: cisto dermoide, cisto linfoepitelial, mucocele, rânula, etc. Em relação ao cisto linfoepitelial, 40% deles podem apresentar positividade para o p16, apesar de focal e em menos de 50% do epitélio (não confundir com metástase cística de CEC associado ao HPV).
- ☐ Lesões reativas, inflamatórias, não infecciosas e pseudotumorais: hiperplasia epitelial, hiperplasia epitelial papilífera, hiperplasia verruciforme, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, sialometaplasia necrotizante, fibroma de irritação (hiperplasia fibrosa, nódulo fibroso, fibroma traumático), fasciíte nodular, papilomatose oral florida; hamartomas, coristoma (heterotopia, ectopia, restos aberrantes), grânulos de Fordyce (glândulas sebáceas ectópicas na cavidade oral), mucinose oral focal, tireoide lingual, pênfigos, líquen plano oral, estomatite aftosa recorrente, sífilis, xeroderma pigmentoso, lúpus eritematoso, epidermólise bolhosa, entre outras.

A orientação do espécime cirúrgico e a identificação das margens cirúrgicas são responsabilidades do cirurgião, tanto quando é realizado o exame de congelação durante o ato cirúrgico como quando o espécime é encaminhado para um laboratório.

O exame peroperatório de congelação permite ao cirurgião fazer a ressecção cirúrgica e a ampliação da ressecção, se necessária, sem perder a orientação da peça no campo operatório – um problema possível quando se precisa fazer nova cirurgia.

São indicações para o exame de congelação:

- ☐ Avaliação da representatividade da amostra para diagnóstico
- ☐ Obtenção do diagnóstico histológico imediato quando a intervenção terapêutica definitiva for decidida no ato cirúrgico: como exemplo, o diagnóstico diferencial entre câncer e outras lesões não neoplásicas
- ☐ Identificar e/ou diagnosticar qualquer anormalidade no tecido, observada durante o ato cirúrgico
- ☐ Confirmação da presença ou ausência de neoplasia
- ☐ Avaliação das margens cirúrgicas
- ☐ Avaliação preliminar da natureza da lesão para planejar o procedimento cirúrgico com base na extensão e na distribuição do tumor (cirurgia total/subtotal)
- ☐ Avaliação da presença ou não de metástase em linfonodos.

X. Bibliografia

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds.). WHO. World Health Organization classification of tumours. IARC. International Agengy for Research on Cancer. Pathology and genetics. Head and neck numours. Lyon: IARC, 2005.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas and melanoma of the pharynx. Based on AJCC/UICC TNM, 8. ed. Version: Pharynx 4.0.0.2. Protocol web posting date: February 2019. Disponível em: www.cap.org/cancerprotocols; acessado em 30 de junho de 2019.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas and melanoma of the lip and oral cavity. Based on AJCC/UICC TNM, 8. ed. Version: LipOralCavity 4.0.0.1. Protocol web posting date: June 2017. Disponível em: www.cap.org/cancerprotocols; acessado em 30 de junho de 2019.

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (eds.): WHO. World Classification of Head and Neck Tumours. IARC. International Agengy for Research on Cancer. Pathology and genetics. Head and neck numours. Lyon: IARC, 2017.

Gress DM, Edge SB, Greene FL, et al. Principles of cancer staging. In: Amin MB, ed. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

Ridge JA, Lydiatt WM, Patel SG, et al. Lip and oral cavity. In: Amin MB, ed. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

Sociedade Brasileira de Patologia. Manual de padronização de laudos histopatológicos. 3. ed. Reichmamm, 2005.

Takata T, Slootweg PJ. Tumors of the oral cavity and mobilite tongue. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. WHO

Tumors of salivary glands. In: Ellis GL, Auclair PL (eds.). Washington: American Registry of Pathology (ARP) and AFIP, 2008.

UICC. União Internacional contra o Câncer. TNM classificação de tumores malignos. 8. ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), 2012.

CAPÍTULO 4

CABEÇA E PESCOÇO – CARCINOMA DA LARINGE

Albina Messias A. Milani Altemani, Clóvis Antônio Lopes Pinto, Icléia Siqueira Barreto

Códigos de topografia

C10.1 Superfície anterior (lingual) da epiglote
C32.0 Glote
C32.1 Supraglote (superfície laríngea)
C32.2 Subglote
C32.3 Cartilagem laríngea
C32.8 Lesões superpostas da laringe
C32.9 Laringe, sem outra especificação (SOE)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

Sintomas e duração _____

Diagnóstico clínico com os achados laringoscópicos _____

Radioterapia

- ☐ Sim
- ☐ Não

Quimioterapia

- ☐ Sim
- ☐ Não

Outros diagnósticos relevantes _____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Ressecção endolaríngea
- ☐ Ressecção transoral com laser (glote)
- ☐ Laringectomia vertical
- ☐ Laringectomia supraglótica
- ☐ Laringectomia supracricóidea
- ☐ Laringectomia total
- ☐ Esvaziamento cervical (especificar) _____
- ☐ Outro(s) (especificar) _____
- ☐ Não especificado

III.1 Integridade do espécime

- ☐ Intacto
- ☐ Fragmentado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Lateralidade do tumor

- ☐ Direita
- ☐ Esquerda
- ☐ Bilateral
- ☐ Linha média
- ☐ Não especificada

IV.2 Sítio do tumor (Figura 1)

IV.2.1 Supraglote

- ☐ Epiglote
  - ☐ Face lingual
  - ☐ Face laríngea
- ☐ Pregas ariepiglóticas
- ☐ Aritenoide
- ☐ Cordas vocais falsas
- ☐ Ventrículos

IV.2.2 Glote

- ☐ Cordas vocais verdadeiras
- ☐ Comissura anterior
- ☐ Comissura posterior

IV.2.3 Subglote

- ☐ Sim
- ☐ Não

IV.2.4 Transglótico

- ☐ Sim
- ☐ Não

IV.2.5

☐ Não especificado

IV.2.6

☐ Outro (especificar) _____

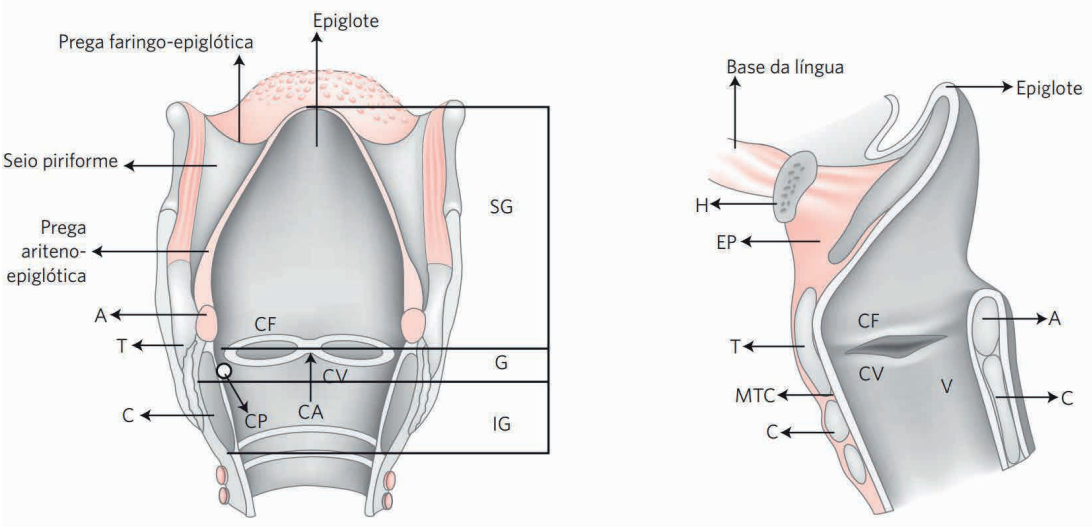


Figura 1 Anatomia da laringe.

SG: supraglote; G: glote; IG: infraglote.

Comissuras: CA: comissura anterior; CP: comissura posterior.

MTC: membrana cricotireóidea.

Cordas vocais: CF: corda falsa; CV: corda verdadeira.

Cartilagens: T: tireoide; A: aritenoide: C: cricoide: H: osso hioide.

EP: espaço pré-epiglótico.

V: ventrículo.

IV.3 Tamanho do espécime ___ x ___ x ___ cm

IV.4 Tamanho do tumor ___ x ___ x ___ cm

☐ Não pode ser determinado

IV.5 Descrição do tumor

☐ Polipoide
☐ Exofítico
☐ Endofítico
☐ Ulcerado
☐ Séssil
☐ Outro (especificar) _____

IV.5 Descrição do tumor

- ☐ Polipoide
- ☐ Exofítico
- ☐ Endofítico
- ☐ Ulcerado
- ☐ Séssil
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.6 Detalhamento do exame macroscópico em laringectomias

IV.6.1 Hemilaringectomia vertical (Figura 2 e Tabela 1)

O tumor compromete

- ☐ Corda vocal
  - ☐ Totalmente
  - ☐ Parcialmente ____ %
- ☐ Comissuras
  - ☐ Anterior
  - ☐ Posterior
- ☐ Ventrículo

Grau de extensão subglótica ____ cm (a partir da borda superior da corda verdadeira)

Tamanho das margens cirúrgicas

Superior ____ cm

Inferior ____ cm

Anterior ____ cm

Posterior ____ cm

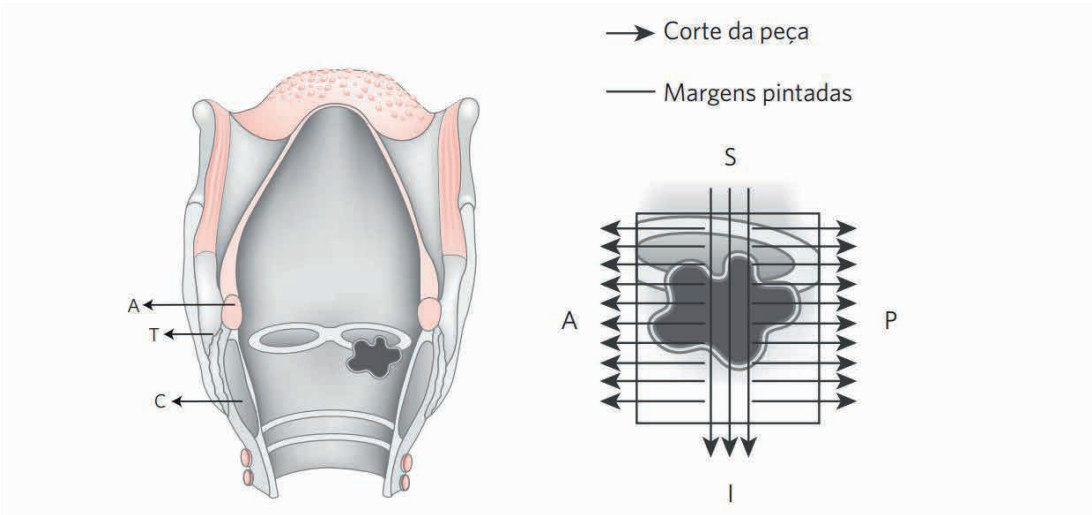


Figura 2 Hemilaringectomia.

Margens: A: anterior; S: superior; P: posterior; I: inferior.
Cartilagens: A: aritenoide; T: tireoide; C: cricoide.

Tabela 1 Cortes histológicos na hemilaringectomia e laringectomia frontolateral.

A. Margens

Anterior (região da comissura anterior)

Posterior (região da comissura posterior)

Inferior e superior (o mesmo fragmento pode conter as duas margens)

B. Cartilagem tireóidea

Área correspondente à invasão tumoral máxima

Resumo – hemilaringectomia e laringectomia frontolateral

1. Orientar o espécime, medir e descrever (constituição do espécime,características e extensão do tumor, tamanho das margens cirúrgicas)

2. Pintar as margens cirúrgicas

3. Retirar a cartilagem da tireoide

4. Realizar cortes histológicos

IV.6.2 Laringectomia supraglótica (Figura 3 e Tabela 2)

O tumor compromete

- ☐ Região supra-hióidea
- ☐ Infra-hióidea
- ☐ Cordas falsas
  - ☐ Direito
  - ☐ Esquerdo
  - ☐ Não compromete
- ☐ Pregas ariepiglóticas
  - ☐ Direito
  - ☐ Esquerdo
  - ☐ Não compromete
- ☐ Seio piriforme
  - ☐ Sim
  - ☐ Não
- ☐ Espaço pré-epiglótico
  - ☐ Sim
  - ☐ Não

Tumor cruza a linha média

- ☐ Sim
- ☐ Não

Tamanho das margens cirúrgicas

Inferior ____ cm

Superior ____ cm

Anterior ____ cm (tecidos moles em torno do espaço pré-epiglótico)

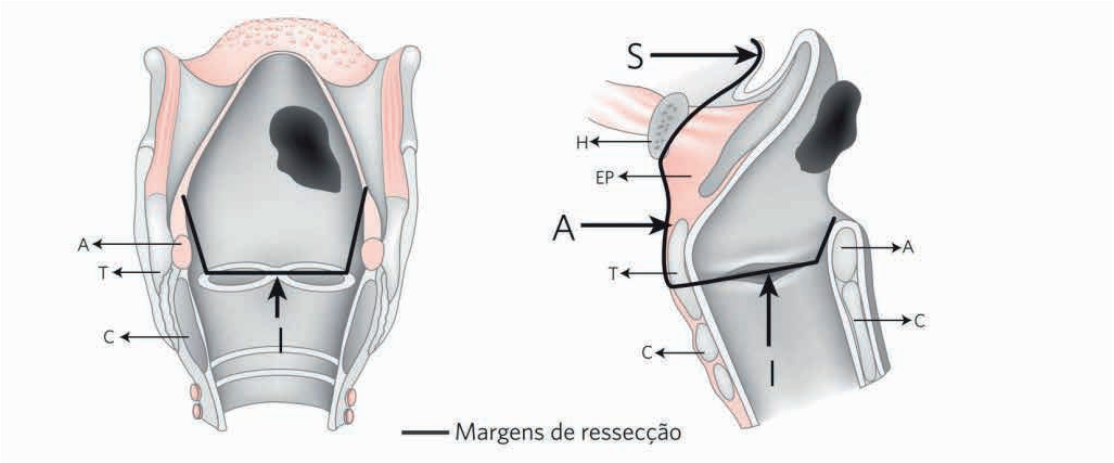


Figura 3 Laringectomia supraglótica.Margens: I: inferior, nos ventrículos; A: anterior, nos tecidos moles; S: superior, na base da língua/valécula.
Cartilagens: T: tireoide; A: aritenoide; C: cricoide; H: osso hioide. EP: espaço pré-epiglótico.

Tabela 2 Cortes histológicos na laringectomia supraglótica.

A. Margens
Inferior (na mucosa dos ventrículos) à direita e à esquerda
Superior (na mucosa da valécula/base da língua)
Anterior (nos tecidos moles adjacentes ao espaço pré-epiglótico)
B. Massa tumoral
Na área de invasão mais profunda
Relação entre tumor e mucosa normal
C. Espaço pré-epiglótico
Resumo – laringectomia supraglótica
Orientar espécime, medir e descrever (constituição do espécime, características e extensão do tumor, tamanho das margens cirúrgicas)
Pintar margens cirúrgicas
Realizar um corte longitudinal (vertical) passando no centro do tumor para descrever as estruturas comprometidas (espaço pré-epiglótico, tecidos moles extralaríngeos, cartilagem, etc.)
Realizar cortes histológicos
Os fragmentos das margens mucosas devem ser perpendiculares, no caso das margens próximas do tumor; e em forma de fita, no caso das distantes

IV.6.3 Laringectomia total (Figura 4 e Tabela 3)

O tumor compromete

Região supraglótica

- ☐ Supra-hióidea
- ☐ Infra-hióidea

Pregas ariepiglóticas

- ☐ Direita ____ % de sua extensão
- ☐ Esquerda ____ % de sua extensão

Cordas falsas

- ☐ Direita ____ % de sua extensão
- ☐ Esquerda ____ % de sua extensão

Ventrículos

- ☐ Direito ____ % de sua extensão
- ☐ Esquerdo ____ % de sua extensão

Região glótica

Cordas verdadeiras

- ☐ Direita ____ % de sua extensão
- ☐ Esquerda ____ % de sua extensão

Comissuras

- ☐ Anterior
- ☐ Posterior

Região infraglótica ____ cm de extensão a partir da borda superior da corda verdadeira

Outras estruturas

- ☐ Traqueostomia
  - ☐ Sim
  - ☐ Não
- ☐ Espaço pré-epiglótico
  - ☐ Sim
  - ☐ Não
- ☐ Espaços paraglóticos
  - ☐ Sim
  - ☐ Não
- ☐ Cartilagem tireóidea
  - ☐ Sim
  - ☐ Não
- ☐ Cartilagem cricoide
  - ☐ Sim
  - ☐ Não
- ☐ Cartilagens aritenoides
  - ☐ Sim
  - ☐ Não
- ☐ Membrana cricotireóidea
  - ☐ Sim
  - ☐ Não
- ☐ Partes moles extralaríngeas
  - ☐ Sim
  - ☐ Não
- ☐ Glândula tireoide
  - ☐ Sim
  - ☐ Não

☐ Seio piriforme
☐ Sim
☐ Não

Tamanho das margens cirúrgicas

Lateral na hipofaringe

____ cm à direita

____ cm à esquerda

Inferior na hipofaringe ____ cm

Superior na orofaringe

____ cm à direita

____ cm à esquerda

Distância

Tumor/anel traqueal inferior ____ cm

Tumor/orifício de traqueostomia ____ cm

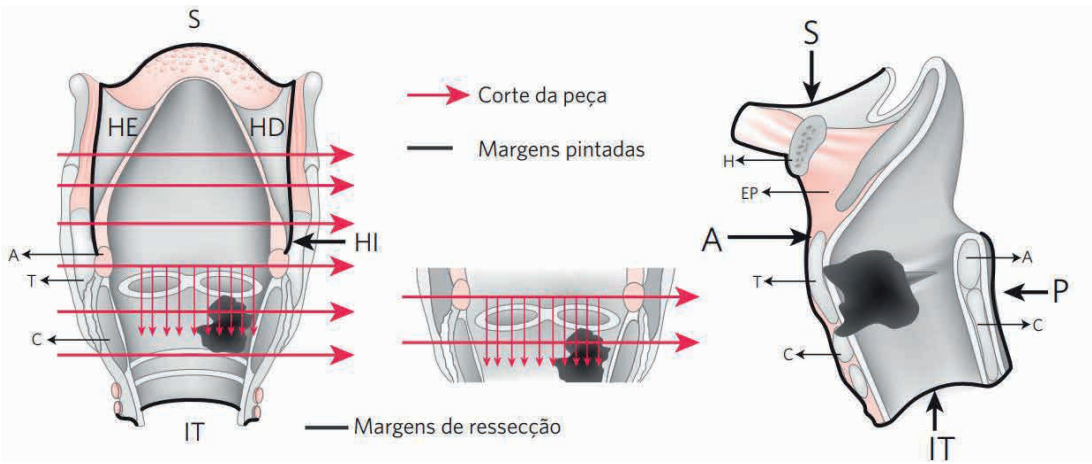


Figura 4 Laringectomia total.

Margens mucosas: laterais na hipofaringe esquerda (HE) e hipofaringe direira (HD); superior na orofaringe (S); inferior na hipofaringe (HI); e na traqueia (IT).
Margens em tecidos moles: anterior (A) e posterior (P).
Cartilagens: A: aritenoide; T: tireoide; C: cricoide; H: osso hioide.
EP: espaço pré-epiglótico

Tabela 3 Cortes histológicos na laringectomia total.

A. Margens
1. Mucosas (os fragmentos devem ser perpendiculares, no caso das margens próximas do tumor; e em forma de fita, no caso das distantes)
Lateral na hipofaringe esquerda ou na prega ariepiglótica esquerda

Lateral na hipofaringe direita ou na prega ariepiglótica direita

Superior na orofaringe ou na epiglote

Inferior na hipofaringe à esquerda ou na mucosa aritenoide esquerda

Inferior na hipofaringe à direita ou na mucosa aritenoide direita

2. Traqueal inferior (em forma de fita)

3. Tecidos moles extralaríngeos (fragmento perpendicular)

Identificar sua localização (anterior esquerda e/ou direita, lateral esquerda e/ou direita, posterior)

B. Cordas vocais falsa e verdadeira não envolvidas pelo tumor

(Fragmento perpendicular representando as cordas à direita e/ou à esquerda)

C. Massa tumoral

Mostrar relação do tumor com as estruturas envolvidas (espaços pré-epiglótico e paraglótico, cordas vocais, tecidos moles e cartilagens)

Área de invasão mais profunda

Resumo – laringectomia total

1. Orientar o espécime, medir e descrever (constituição do espécime, características, tamanho e regiões da laringe comprometidas pelo tumor, tamanho das margens cirúrgicas)

2. Pintar as margens cirúrgicas

3. Retirar as margens cirúrgicas mucosas e traqueal inferior

4. Realizar as secções seriadas para descrever as estruturas comprometidas (espaços pré-epiglótico e paraglótico, tecidos moles extralaríngeos, cartilagens, etc.)

5. Realizar o restante dos cortes histológicos

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma epidermoide
- ☐ Variante morfológica
  - ☐ Carcinoma verrucoso
  - ☐ Carcinoma escamoso basaloide
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso
  - ☐ Carcinoma linfoepitelial
  - ☐ Carcinoma fusocelular (sarcomatoide)
  - ☐ Carcinoma escamoso papilífero
- ☐ Carcinoma neuroendócrino
  - ☐ Bem diferenciado (carcinoide)
  - ☐ Moderadamente diferenciado (carcinoide atípico)
  - ☐ Pouco diferenciado (carcinoma de pequenas células)

- ☐ Melanoma maligno de mucosa
- ☐ Carcinoma de glândulas salivares menores
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico
  - ☐ Carcinoma mucoepidermoide
    - ☐ Baixo grau
    - ☐ Intermediário
    - ☐ Alto
- ☐ Outro carcinoma (especificar) _____
- ☐ Carcinoma, o tipo não pode ser determinado

V.2 Grau histológico

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não pode ser determinado
- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ Outro (especificar) _____

V.3 Margens cirúrgicas

- ☐ Não podem ser avaliadas
- ☐ Comprometidas por carcinoma invasivo

Especificar orientação _____

- ☐ Comprometidas por carcinoma in situ ou displasia de alto grau (moderada ou intensa)

Especificar orientação _____

- ☐ Livres de carcinoma invasivo e de epitélio atípico (carcinoma in situ ou displasia de alto grau)

Especificar orientação _____

Distância da menor margem (em relação ao carcinoma invasivo ou in situ/displasia de alto grau) _____ mm

V.4 Invasão vascular linfática

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.5 Invasão perineural

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.6 Linfonodos

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes

Total de linfonodos examinados _____

- ☐ Ausência de metástases
- ☐ Presença de metástases

Número de linfonodos positivos _____

Tamanho do maior linfonodo positivo_____
Localização dos linfonodos positivos (ver a seguir) _____
Invasão extracapsular

- ☐ Sim
- ☐ Não

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de laringectomia total.

1. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado da laringe, comprometendo:

a. Região supraglótica infra-hióidea à direita (corda vocal falsa e ventrículo).
b. Região glótica direita (corda vocal verdadeira e comissura anterior).
c. Região infraglótica bilateralmente.
d. Cartilagens tireoide e cricoide à direita.
e. Espaço paraglótico à direita.
f. Partes moles extralaríngea.

2. Margem cirúrgica lateral na hipofaringe a direita comprometida por carcinoma in situ. Demais margens livres, a menor medindo cerca de 10 mm.
3. Presença de invasão carcinomatosa perineural e ausência de êmbolos neoplásicos.
4. Esvaziamento cervical radical à direita.Carcinoma epidermoide metastático em 5 linfonodos cervicais (níveis II e III), com extensão extracapsular microscópica (≤2mm), o maior medindo 3,5 cm no total de 58 examinados.

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento (Tabela 4)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pTO – Sem evidências de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma in situ

Carcinoma supraglótico

- ☐ pT1 – Tumor limitado a um sítio da supraglote com mobilidade normal da corda vocal
- ☐ pT2 – O tumor invade a mucosa de mais de um sítio adjacente da supraglote ou glote ou região fora da supraglote (mucosa da base da língua, valécula, parede medial do seio piriforme) sem fixação da laringe
- ☐ pT3 – Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invade qualquer uma das seguintes regiões: área pós-cricoide, tecidos pré-epiglótico, espaço paraglótico e/ou cortical interna da cartilagem tireoide
- ☐ pT4a -Tumor invade a cartilagem tireoide e/ou invade tecidos além da laringe, isto é, traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo musculatura profunda/extrínseca da língua, musculatura extralaríngea, tireoide ou esôfago
- ☐ pT4b –Tumor invade o espaço paravertebral, estruturas mediastinais ou envolve a artéria carótida

Carcinoma glótico

- ☐ pT1 – Tumor limitado à(s) corda(s) vocal (is) (pode comprometer a comissura anterior ou posterior), com mobilidade normal das cordas vocais
  - ☐ pT1a – Tumor limitado a uma corda vocal
  - ☐ pT1b – O tumor compromete ambas as cordas vocais
- ☐ pT2 – O tumor compromete a supraglote e/ou infraglote e/ou impede mobilidade da corda vocal
- ☐ pT3 – Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invade espaço paraglótico e/ou cortical interna da cartilagem tireóidea
- ☐ pT4a –Tumor invade a cortical externa da cartilagem tireóidea e/ ou invade tecidos além da laringe, isto é, traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo musculatura profunda/extrínseca da língua, musculatura extralaríngea, tireoide, esôfago
- ☐ pT4b –Tumor invade o espaço paravertebral, as estruturas mediastinais ou envolve a artéria carótida

Carcinoma subglótico

- ☐ pT1 – Tumor limitado à subglote (infraglote)
- ☐ pT2 – O tumor compromete a(s) corda(s) vocal (is) com mobilidade normal ou impedida
- ☐ pT3 – Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal
- ☐ pT4a –Tumor invade a cartilagem tireoide ou cricoide e/ou invade tecidos além da laringe, isto é, traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo musculatura profunda/extrínseca da língua, musculatura extralaríngea, tireoide, esôfago
- ☐ pT4b –Tumor invade o espaço paravertebral, as estruturas mediastinais ou envolve a artéria carótida

pN – Linfonodos

- ☐ pNX – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em um único linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm, sem extensão extranodal
- ☐ p N2 – Metástases descritas como:
  - ☐ pN2a – Metástase em um único linfonodo ipsilateral < 3 cm com extensão extranodal ou > 3 cm mas não mais que 6 cm, sem extensão extranodal
  - ☐ pN2b – Metástases em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhuma maior que 6 cm, sem extensão extranodal
  - ☐ pN2c – Metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhuma maior que 6 cm, sem extensão extranodal
- ☐ pN3 – Metástases descritas como:
- ☐ **P3a** – metástases em um linfonodo > 6 cm, sem extensão extranodal
- ☐ **P3b** – Metástase em um linfonodo > 3 cm com extensão extranodal ou múltiplo ipsilateral, contralateral ou bilateral, com extensão extranodal

pM – Metástases à distância

- ☐ pMX – Não avaliáveis
- ☐ pM0 – Ausência de metástases
- ☐ pM1 – Metástases à distância

Tabela 4 Grupamentos prognósticos do carcinoma de laringe.

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

STAGE			
Stage0	Tis	N0	M0
StageI	T1	N0	M0
StageII	T2	N0	M0
StageIII	T3 T1,T2,T3	N0 N1	M0 M0
StageIVA	T4a T1,T2,T3,T4a	N0, N1 N2	M0 M0
StageIVB	T4b AnyT	AnyN N3	M0 M0
StageIVC	AnyT	AnyN	M1

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Procedimentos macroscópicos

VIII.1.1 Peça de laringectomia vertical – hemilaringectomia e laringectomia frontolateral

VII.1.1.1 Hemilaringectomia

Na hemilaringectomia, a secção é feita na linha média da cartilagem tireoide, com a retirada em conjunto das cordas falsa e verdadeira e ventrículo correspondente; pode ou não incluir a cartilagem aritenoide. Na laringectomia frontolateral, a secção cirúrgica é feita cerca de 5 mm além da linha média, para incluir na peça o terço anterior da hemilaringe contralateral. A avaliação macroscópica desses dois tipos de laringectomia é igual. Ambas as cirurgias são realizadas para carcinoma da corda vocal verdadeira.

VIII.1.1.2 Descrição

Seguir o roteiro do exame macroscópico e descrever as estruturas comprometidas pelo tumor (corda vocal verdadeira, comissuras anterior e posterior, ventrículo), a extensão do comprometimento tumoral na corda vocal e em direção à região infraglótica a partir da borda superior da corda verdadeira, o tamanho do tumor, seu tipo de crescimento (exofítico ou endofítico) e o tamanho das margens cirúrgicas.

VIII.1.1.3 Procedimento macroscópico

Fixar durante uma noite em formalina a 10%. Orientar e pintar as margens cirúrgicas com tinta-da-china e seccionar a peça pela técnica de blocos seriados longitudinais, como indicado na Figura 1. Para facilitar a secção seriada, a cartilagem tireoide pode ser retirada, após a pintura prévia das margens cirúrgicas.

Incluir e examinar microscopicamente todos os blocos. A cartilagem tireoide deve ser examinada no local correspondente à invasão tumoral máxima.

VIII.1.2 Peça de laringectomia supraglótica

VIII.1.2.1 Secção cirúrgica

A secção cirúrgica é feita horizontalmente no nível dos ventrículos, com a retirada da metade superior da laringe. O osso hioide pode ou não ser retirado em conjunto. Essa cirurgia é realizada para carcinoma supraglótico, que, caracteristicamente, quase nunca invade as cartilagens laríngeas.

VIII.1.2.2 Descrição

Seguir o roteiro do exame macroscópico e descrever a localização do tumor em relação ao osso hióide (tumor supra-hióideo, infra-hióideo ou ambos), as estruturas comprometidas (cordas falsas, pregas ariepiglóticas, seio piriforme, espaço pré-epiglótico), tamanho do tumor, tipo de crescimento (exofítico ou endofítico) e tamanho das margens cirúrgicas.

VIII.1.2.3 Procedimento macroscópico

Fixar durante uma noite em formalina a 10%.As margens cirúrgicas críticas são: inferior no nível dos ventrículos, superior na valécula/base da língua e anterior nos tecidos moles adjacentes ao espaço pré-epiglótico, como na Figura 2. Todas essas margens devem ser pintadas com tinta-da-china. Incluir fragmentos do tumor, de todas as margens cirúrgicas e do espaço pré-epiglótico.

Os fragmentos do tumor devem conter a interface tumor-hospedeiro, na área de invasão mais profunda e a relação entre tumor e mucosa normal.

Os fragmentos das margens cirúrgicas devem ser cortados perpendicularmente para mostrar a relação do tumor com a margem. Fragmentos paralelos à margem cirúrgica, em forma de fita, devem ser reservados apenas para as margens distantes do tumor.

VIII.1.3 Peça de laringectomia total

VIII.1.3.1 Secção cirúrgica

A laringe é totalmente removida, junto com o osso hioide e os anéis traqueais.

Esta cirurgia é realizada para tumores extensos, que invadem profundamente a musculatura laríngea e as cartilagens.

VIII.1.3.2 Descrição

Seguir o roteiro do exame macroscópico e descrever as regiões laríngeas comprometidas pelo tumor (supraglótica, supra-hióidea ou infra-hióidea ou ambas, glótica e infraglótica); para cada região, especificar o lado acometido (direito, esquerdo ou ambos) e as estruturas envolvidas. O comprometimento neoplásico das cartilagens laríngeas, dos espaços pré-epiglótico e paraglóticos, da membrana cricotireóidea, das partes moles extralaríngeas e da glândula tireoide deve ser relatado. O comprometimento dessas estruturas é mais bem avaliado após a secção seriada do órgão, como descrito no item seguinte. Descrever o tipo de crescimento neoplásico (exofítico ou endofítico), o tamanho do tumor, o tamanho das margens cirúrgicas e a distância do tumor em relação ao anel traqueal inferior e orifício da traqueostomia. Se as glândulas tireoide e paratireoide acompanharem a laringectomia, descrever tamanho, peso e aspecto das superfícies externa e de corte.

VIII.1.3.3 Processamento macroscópico

Fixar durante uma noite em formalina a 10%.

Pintar com tinta-da-china as margens mucosas cirúrgicas (laterais, inferior na hipofaringe, superior na orofaringe), inferior na traqueia e os tecidos moles extralaríngeos. Abrir a laringe longitudinalmente em sua linha média posterior com tesoura, para que a superfície mucosa possa ser observada. Retirar fragmentos das margens mucosas, com uma fita representando toda a circunferência da margem inferior na traqueia e fragmentos perpendiculares das margens em tecidos moles extralaríngeos. Pesquisar linfonodos nos tecidos moles extralaríngeos. Seccionar toda a peça em cortes seriados, como indicado na Figura 3. Na laringe em que as cartilagens estão calcificadas, é possível seccionar o espécime com o auxílio de uma pequena serra manual de metal ou após submetê-lo à descalcificação. Separar a fatia que contém as cordas vocais falsas e verdadeiras, seccioná-las em cortes seriados longitudinais, de modo que em cada secção fiquem representadas as duas cordas vocais (falsa e verdadeira). Incluir fragmento representando as cordas falsas e verdadeiras livres de tumor.

Incluir fragmentos da massa tumoral que mostrem sua relação com as estruturas anatômicas envolvidas e na área de invasão mais profunda.

VIII.1.4 Esvaziamento cervical radical

VIII.1.4.1 Constituição

É constituído por: glândula submandibular, músculo enternocleidomastóideo, nervo acessório espinal, veia jugular interna e cinco níveis ganglionares: nível I, triângulo de tecidos junto a glândulas submandibulares; nível II, linfonodos juntos ao terço superior do músculo esternocleidomastoideo – jugulares craniais; nível III, terço médio – jugulares mediais; nível IV, terço inferior – jugulares caudais; e nível V, triângulo de tecido adiposo posterior ao músculo esternocleidomastoideo (Figura 5 e Tabela 5).

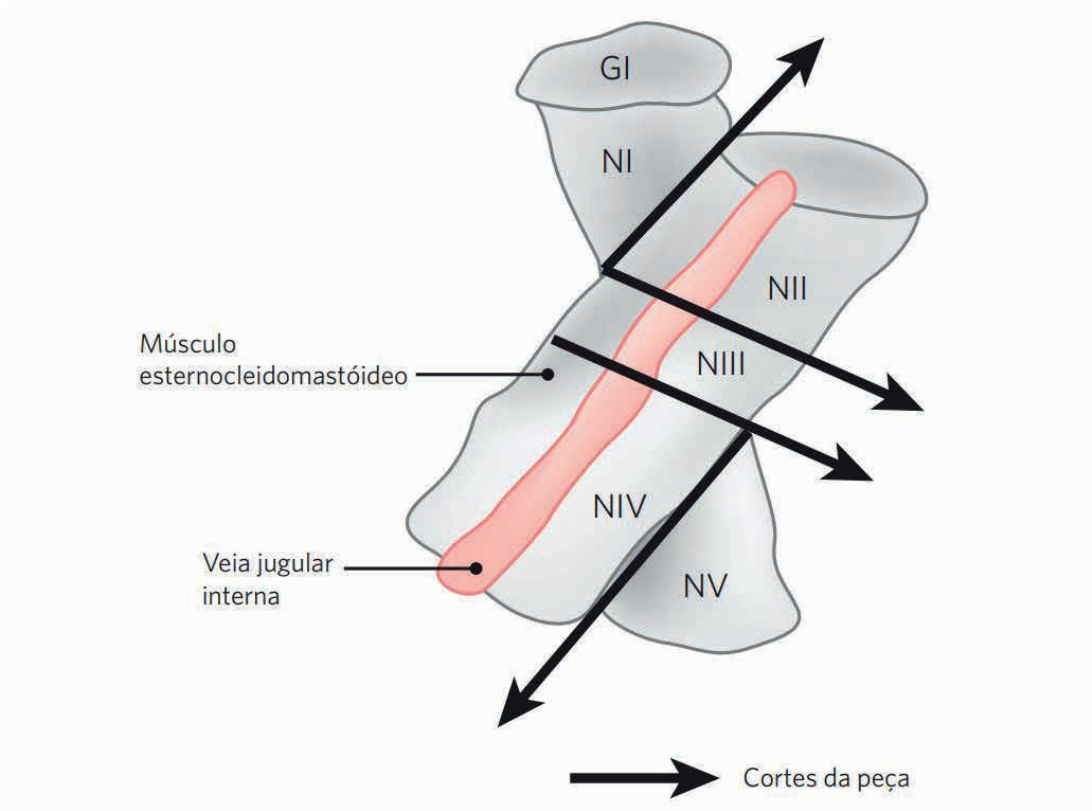


Figura 5 Esvaziamento cervical radical.

GI: glândula submandibular; NI: nível 1; NII: nível 2; NIII: nível 3; NIV: nível 4; NV: nível 5.

Tabela 5 Cortes histológicos no esvaziamento cervical radical.

A. Níveis linfonodais
Nível I – um fragmento de cada linfonodo dissecado
Nível II – idem
Nível IV – idem
Nível V – idem

B. Glândula submandibular

Um fragmento

C. Músculo esternocleidomastóideo

Um fragmento

Margem cirúrgica, quando o músculo estiver infiltrado pela neoplasia

D. Veia jugular

Um fragmento

Margem cirúrgica, quando a veia estiver infiltrada pela neoplasia

Resumo – esvaziamento cervical radical

Orientar o espécime, medir e descrever (constituição do espécime)

Abrir a veia jugular interna, examinar e representar

Separar a glândula submandibular, descrever e representar

Separar os níveis linfonodais, dissecar os linfonodos, descrever e representar

Representar o músculo esternocleidomastóideo

Os outros tipos de esvaziamentos cervicais são variantes do radical, e os níveis ganglionares devem ser previamente marcados pelo cirurgião. Dentre as variantes, as mais comuns são: (a) esvaziamento cervical radical modificado (funcional) – não inclui o músculo esternocleidomastoideo, o nervo acessório espinal ou a veia jugular interna; e (b) esvaziamento cervical regional (parcial ou seletivo) – inclui somente os linfonodos da primeira região metastática. O esvaziamento cervical radical (standard ou modificado) geralmente contém 15 ou mais linfonodos, enquanto no esvaziamento seletivo são encontrados 10 ou mais linfonodos.

VIII.1.4.2 Descrição

Relatar quais são as estruturas presentes no esvaziamento. Para cada nível ganglionar, descrever:

-número total de linfonodos,

-número de linfonodos positivos

– tamanho do maior linfonodo positivo

-presença ou ausência de extensão extranodal

A medida do maior linfonodo positivo deve ser feita durante o exame macroscópico, porém sempre com confirmação microscópica, visto que ocasionalmente o maior linfonodo é apenas reacional. Em raras ocasiões pode ocorrer que o maior linfonodo acometido por metástase não representa a metastase mais volumosa. Nesses casos, sugere-se especificar o tamanho do maior linfonodo positivo e o da maior metástase para que o oncologista tenha o máximo de informação para planejar o tratamento. O significado prognóstico de micrometástases (≤2 mm de dimensão) e de células tumorais isoladas (≤ 200 células) é ainda desconhecido em câncer de cabeça e pescoço. Entretanto, para estadiamento tumoral, depósito neoplásico de qualquer tamanho deve ser considerado linfonodo positivo. Quando os linfonodos metastáticos são coalescentes, deve-se relatar o número estimado de linfonodos acometidos e, quanto a dimensão destes, deve-se dar a medida do conjunto de linfonodos coalescentes.

Metástase em partes moles e sem linfonodo residual no exame microscópico frequentemente representa linfonodo completamente substituído por tumor e com extensão extranodal. Nesses casos é recomendado considerar a metástase em partes moles como um linfonodo comprometido, com extensão extranodal macroscópica.

A extensão extranodal é considerada um importante preditor de recidiva local e metástase a distância. Entretanto, como a medida da extensão extranodal é subjetiva, sua colocação no laudo é opcional. É sugerido que a extensão extranodal seja subdividida em microscópica (≤ 2 mm além da cápsula nodal) ou macroscópica (> 2 mm de extensão).

VIII.1.4.3 Processamento macroscópico

Fixar durante uma noite em formalina a 10%.

Abrir a veia jugular interna e examinar a glândula submandibular com cortes seriados. Separar os cinco níveis ganglionares e, em cada um deles, dissecar os linfonodos.

Incluir um fragmento de cada linfonodo dissecado com pequena quantidade de tecido adiposo adjacente, um da glândula submandibular, um do músculo esternocleidomastoideo e um da veia jugular. Caso essas estruturas (músculo e/ou veia) estejam infiltradas por neoplasia, deve-se representar as margens cirúrgicas. Rotular especificamente cada nível ganglionar.

IX. Procedimentos especiais

Até o momento, nenhuma outra técnica especial, além daquelas usadas na rotina histopatológica, tem sido requisitada para complementar o laudo de carcinoma de laringe. Em relação à pesquisa do papilomavírus humano (HPV), não há recomendação para que seja realizada rotineiramente em carcinomas laríngeos. Na cabeça e no pescoço, há evidências de que o HPV, particularmente o de alto risco tipo 16, participa da patogênese de um grupo especial de tumores – os carcinomas epidermoides da tonsila palatina e base de língua. A maioria desses carcinomas epidermoides é não queratinizante.

IX.1 Marcadores moleculares que podem individualizar, caso a caso, o prognóstico e a predição à resposta terapêutica em carcinoma epidermoide de laringe

IX.1.1 Progressão da carcinogênese

1. TP53 (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/NGS).
2. P16 (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/NGS).
3. Ciclina D1 (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/NGS).

Estes genes habitualmente estão envolvidos na transformação e na progressão de um epitélio normal em hiperplásico/displásico/carcinoma.

***IX.1.2*Controle de ciclo celular correlacionando-se com maior agressividade tumoral**

4. TP53 (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/NGS): controle do ciclo celular e apoptose.
5. pRb (metodologias: imuno-histoquímica/NGS): controle do ciclo celular.
6. PTEN (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/NGS): apoptose.

IX.1.3 Proliferação celular

7. Ki-67 (metodologia: imuno-histoquímica).

Neoplasias com alto índice de proliferação celular apresentam maior potencial para disseminação locorregional.

IX.1.4 Crescimento tumoral

8. EGFR (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/NGS). A amplificação e a mutação deste receptor correlacionam-se com maiores taxas de recorrência e pior sobrevida.
9. VEGF (metodologia: imuno-histoquímica/NGS). A amplificação favorece a angiogênese tumoral e o potencial para metástase.
10. Cox-2 (metodologia: imuno-histoquímica/NGS). Está correlacionado com metabolismo de prostaglandinas, que favorece a inflamação e a imunossupressão.
11. MET (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/NGS). A amplificação e a mutação deste receptor correlacionam-se também com motilidade e angiogênese tumoral.
12. NOCHT (metodologia: NGS): crescimento celular, anti-apoptose, metástase

***IX.1.5 Moléculas de adesão e capacidade de invasão que influenciam o potencial de* migração tumoral**

13. E-caderina (metodologia: imuno-histoquímica/NGS).
14. B-catenina (metodologia: imuno-histoquímica/NGS).

Moléculas responsáveis por adesão celular cuja perda de expressão favorece maior potencial de invasão estromal.

15. Claudina-7 (metodologia: imuno-histoquímica/NGS).
16. Metaloproteinases de matriz (MMP-2 e MMP-9) (metodologia: imuno-histoquímica/NGS).

Moléculas responsáveis por degradar a matriz extracelular correlacionando-se com potencial de infiltração local.

IX.1.6 Potencial de metástases regional e a distância

17. E-caderina (metodologia: imuno-histoquímica/NGS).
18. Metaloproteinases (metodologia: imuno-histoquímica/NGS).
19. EGFR (metodologias: imuno-histoquímica/Fish/seqüenciamento/NGS).
20. VEGF (metodologia: imuno-histoquímica/NGS).

IX.1.7 Carcinomas de laringe correlacionados com HPV

21. HPV de alto risco (metodologia: genotipagem).
22. Superexpressão da proteína p16 (metodologia: imuno-histoquímica).
23. Perda da expressão das proteínas p53 e pRB (metodologia: imuno-histoquímica/NGS).

IX.1.8 Determinação do sítio primário em metástases regionais e a distância

24. Citoceratina de alto peso molecular e p63 no carcinoma epidermoide (metodologia: imuno-histoquímica).
25. Identificação do HPV (metodologia: genotipagem).
26. Identificação do vírus Epstein-Barr (EBV) nos carcinomas indiferenciados da nasofaringe como diferencial do carcinoma epidermoide pouco diferenciado (metodologia: hibridização in situ)

IX.1.9 Avaliação do perfil de mRNA e miRNA envolvidos na carcinogênese e como fatores prognósticos, preditivos e de terapia alvo (metodologia: RT-qPCR).

	Gene correlacionado	Prognóstico	Preditivo	Terapia alvo
miR-21-5p	PDCD4 (resistência a drogas)			Cisplatina Paclitaxel Doxorubicina
miR-181a-5p	FOS			Imatinibina
mRNA	MMP3 COL3A1	Invasão e transição epitélio mesenquimal		
mRNA	ERBB4	Sinalização de vias de carcinogênese		

miR-204	JAK2		Aumenta sensibilidade ao Cetuximabe	
miR-143-3p	Via k-Ras/Raf/MEK/ERK	Migração celular e invasão		Drogas alvo da via

Bibliografia

Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer; 2017

Birtalan E, Danos K, Gurbi B, Brauswetter D, Halasz J, Kalocsane Piurko V, Acs B, Antal B, Mihalyi R, Pato A, Fent Z, Polony G, Timar J, Tamas L. Expression of PD-L1 on Immune Cells Shows Better Prognosis in Laryngeal, Oropharygeal, and Hypopharyngeal Cancer. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2018;26(7):e79-e85

Bullock MJ, Beitler JJ, Carlson DL, Fonseca I, Hunt JL, Katabi N, Sloan P, Taylor SM, Williams MD, Thompson LDR. Data Set for the Reporting of Nodal Excisions and Neck Dissection Specimens for Head and Neck Tumors: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting.Arch Pathol Lab Med. 2019;143:452-462.

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg P, eds. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC Press;2017.

IACR Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomavirus: IACR monographs. vol. 90. Geneva: WHO, 2007

Karpathiou G, Casteillo F, Giroult JB, Forest F, Fournel P, Monaya A, Froudarakis M, Dumollard JM, Prades JM, Peoc'h M. Prognostic impact of immune microenvironment in laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinoma: Immune cell subtypes, immuno-suppressive pathways and clinicopathologic characteristics. Oncotarget. 2017;8:19310-19322

Lapa RML, Barros-Filho MC, Marchi FA, Domingues MAC, de Carvalho GB, Drigo SA, Kowalski LP, Rogatto SR Integrated miRNA and mRNA expression analysis uncovers drug targets in laryngeal squamous cell carcinoma patients. Oral Oncol. 2019;93:76-84

Lucas Grzelczyk W, Szemraj J, Kwiatkowska S, Józefowicz-Korczyńska M. Serum expression of selected miRNAs in patients with laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC).Diagn Pathol. 2019; 14:49

Malm IJ, Rooper LM, Bishop JA, Ozgursoy SK, Hillel AT, Akst LM, Best SR Molecular and immunologic analysis of laryngeal squamous cell carcinoma in smokers and non-smokers. Am J Otolaryngol. 2019; 40:213-217

Pai SI, Faivre S, Licitra L, Machiels JP, Vermorken JB, Bruzzi P, Gruenwald V, Giglio RE, Leemans CR, Seiwert TY, Soulieres D.Comparative analysis of the phase III clinical trials of anti-PD1 monotherapy in head and neck squamous cell carcinoma patients (CheckMate 141 and KEYNOTE 040). J Immunother Cancer. 2019; 7:96

Zhang F, Cao H. MicroRNA-143-3p suppresses cell growth and invasion in laryngeal squamous cell carcinoma via targeting the k-Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway. Int J Oncol. 2019; 54:689-701

CAPÍTULO 5

CABEÇA E PESCOÇO – NEOPLASIAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Albina Messias A. Milani Altemani, Icléia Siqueira Barreto

Códigos de topografia

C07.9 Glândula parótida
C08.0 Glândula submandibular
C08.1 Glândula sublingual
C08.8 Lesões sobrepostas de glândulas salivares maiores
C08.9 Glândula salivar maior (SOE)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Estudo citológico

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado
- ☐ Diagnóstico _____
- ☐ Citologia não conclusiva

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Ressecção da parótida
- ☐ Parotidectomia superficial
- ☐ Parotidectomia total
- ☐ Ressecção da glândula submandibular
- ☐ Ressecção de linfonodos cervicais (especificar) _____
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

IV.Exame macroscópico

IV.1 Espécime

- ☐ Parótida
- ☐ Somente lobo superficial
- ☐ Somente lobo profundo
- ☐ Glândula parótida total
- ☐ Glândula submandibular
- ☐ Glândula sublingual
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

IV.2 Integridade do espécime

- ☐ Intacto
- ☐ Fragmentado

IV.3 Dimensões

Dimensões da peça ___ x ___ x ___ cm

Dimensões do tumor ___ x ___ x ___ cm

Peso ___ g

IV.4 Lateralidade do espécime

- ☐ Direita
- ☐ Esquerda
- ☐ Bilateral
- ☐ Não designada

IV.5 Focalidade do tumor

- ☐ Foco único
- ☐ Multifocal (especificar) _____
- ☐ Não avaliável, especificar:——————————

IV.6 Descrição do tumor

- ☐ Encapsulado/circunscrito
- ☐ Invasivo
- ☐ Sólido
- ☐ Cístico
- ☐ Outro (especificar) _____

V.Exame microscópico

V.1 Tipo histológico (lista em ordem alfabética)

V.1.2 Tumores epiteliais benignos

- ☐ Adenoma canalicular
- ☐ Adenoma de células basais
- ☐ Adenoma pleomórfico
- ☐ Adenoma sebáceo
- ☐ Cistoadenoma

- ☐ Linfadenoma
- ☐ Mioepitelioma
- ☐ Oncocitoma
- ☐ Papiloma ductal
- ☐ Papiloma ductal invertido
- ☐ Papiloma intraductal
- ☐ Sialoadenoma papilífero
- ☐ Tumor de Warthin

V.1.3 Tumores epiteliais malignos

- ☐ Adenocarcinoma de células basais
- ☐ Adenocarcinoma polimorfo:

Clássico (especificar grau)

Cribriforme

- ☐ Adenocarcinoma sebáceo
- ☐ Adenocarcinoma, sem outra especificação (SOE)

Baixo grau

Alto grau

- ☐ Carcinoma adenoide cístico:

Tubular/ cribriforme padrão predominante

Padrão sólido >30%

- ☐ Carcinoma de células acinares
- ☐ Carcinoma de células claras (hialinizante)
- ☐ Carcinoma do ducto salivar:

Especificar variantes————————

- ☐ Carcinoma ex-adenoma pleomórfico

Tipo(s) histológico(s): especificar————————

Grau de invasão:

Minimamente invasivo: distância da cápsula————–

Invasivo

Intracapsular

- ☐ Carcinoma epidermoide primário
- ☐ Carcinoma epitelial-mioepitelial
- ☐ Carcinoma intraductal

Baixo grau

Alto grau

- ☐ Carcinoma pouco diferenciado

Carcinoma indiferenciado

Carcinoma neuroendócrino de grandes células

Carcinoma neuroendócrino de pequenas células

- ☐ Carcinoma linfoepitelial (linfoepitelioma)
- ☐ Carcinoma mioepitelial
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide

Grau histológico

- ☐ Baixo
- ☐ Intermediário
- ☐ Alto
- ☐ Carcinossarcoma
- ☐ Carcinoma oncocítico
- ☐ Carcinoma secretório
- ☐ Cistadenocarcinoma

Baixo grau

Alto grau

- ☐ Sialoblastoma
- ☐ Outros (especificar) _____

V.2 Grau histológico (ver item "VII. Classificação")

- ☐ Não aplicável
- ☐ Transformação para alto grau
- ☐ Outro (especificar) _____

V.3 Extensão microscópica do tumor (especificar) _____

V.3.1 Margens

- ☐ Não podem ser acessadas
- ☐ Margens não envolvidas por carcinoma

Distância do tumor para a margem mais próxima ___ cm

Especificar a margem _____

- ☐ Margens envolvidas por carcinoma

Especificar a margem _____

V.3.2 Invasão linfovascular

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.3.3 Invasão perineural

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente

Grau de extensão:

Focal

Extensa

Localização

Intratumoral

Extratumoral

- ☐ Indeterminada

V.3.4 Linfonodos

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes

Total de linfonodos examinados _____

- ☐ Ausência de metástases
- ☐ Presença de metástases

Número de linfonodos positivos _____

Localização dos linfonodos positivos _____

Tamanho (maior dimensão) do maior linfonodo positivo ___ x ___ x ___ cm

Invasão extracapsular

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.4 Achados patológicos adicionais

- ☐ Sialoadenite
- ☐ Proliferação linfoide associada ao tumor
- ☐ Outros (especificar) _____

V.5 Estudos complementares

- ☐ Especificar tipo(s) _____
- ☐ Especificar resultado(s) _____

1. **Diagnóstico final (exemplo)**

Carcinoma adenoide cístico de alto grau histológico (padrão sólido >30%), da parótida direita, medindo 3 cm, com extensão extraglandular para tecidos moles adjacentes.

Margens cirúrgicas livres de neoplasia.

Presença de invasão carcinomatosa perineural e ausência de êmbolos neoplásicos.

Presença de metástases carcinomatosas em dois linfonodos periparotídeos, o maior medindo 2 cm, sem invasão extracapsular, no total de cinco isolados.

VII. Classificação TNM (Tabela 1)

- ☐ pT – Tumor primário
- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pT1 – Tumor ≤2 cm em sua maior dimensão, sem extensão extraglandular*

- ☐ pT2 – Tumor >2 a 4 cm em sua maior dimensão, sem extensão extraglandular*
- ☐ pT3 – Tumor > 4 cm e/ou com extensão extraglandular*
- ☐ pT4a – Doença moderadamente avançada

Tumor que invade pele, mandíbula, canal auditivo ou nervo facial

- ☐ pT4b – Doença local muito avançada

Tumor com invasão da base do crânio, lâminas pterigoides ou encarceramento da artéria carótida

* **Nota:** Para T1, T2 e T3, define-se como extensão extraglandular quando o tumor invade tecidos moles ou nervos, exceto aqueles listados em T4a e T4b. Para fins de classificação, considera-se apenas se a invasão for evidente clínica ou macroscopicamente. Invasão microscópica isolada não é considerada invasão extraglandular na classificação TNM

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases nos linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em um único linfonodo ipsilateral, ≤ 3 cm em sua maior dimensão
- ☐ pN2a – Metástase em um único linfonodo ipsilateral com mais de 3 a 6 cm em sua maior dimensão
- ☐ pN2b – Metástases em linfonodos ipsilaterais múltiplos, ≤ 6 cm em sua maior dimensão
- ☐ pN2c – Metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais, ≤ 6 cm em sua maior dimensão
- ☐ pN3 – Metástase em linfonodo > 6 cm em sua maior dimensão

pM – Metástases a distância

- ☐ pMX – Não podem ser avaliadas
- ☐ pM0 – Ausência de metástase a distância
- ☐ pM1 – Metástase a distância
- ☐ + Especificar o(s) sítio(s), se conhecido(s):

Tabela 1 Grupamentos prognósticos das neoplasias das glândulas salivares.

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

A maioria dos tumores de glândulas salivares não é classificada pelo grau histológico, pois a própria classificação quanto ao tipo histológico já os coloca na categoria de carcinoma de baixo ou alto risco para metástases (exemplos: carcinoma de células acinares convencional – baixa frequência de metástases linfonodais e a distância; carcinoma do ducto salivar – alta frequência de metástases e pior sobrevida em 5 anos). Entretanto, os seguintes tumores salivares são usualmente graduados: carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide cístico e adenocarcinoma SOE; recentemente, o adenocarcinoma polimórfico foi também incluído neste grupo pela 2017 WHO Classification of Head and Neck Tumours.

A graduação do carcinoma mucoepidermoide tem implicação prognóstica e pode influenciar no tratamento e, portanto, deve sempre constar no laudo anatomopatológico. Na graduação desse carcinoma, são valorizadas a proporção de espaços císticos em relação ao crescimento sólido, a proporção de tipos celulares, o grau de anaplasia nuclear, a necrose, as mitoses, a invasão de nervos e ossos.

No carcinoma adenoide cístico, a graduação histológica é baseada no padrão de crescimento, que é tubular, cribriforme e sólido. O padrão sólido correlaciona com pior prognóstico, e aqueles com 30% ou mais desse padrão são classificados como sólidos (alto grau). Para os adenocarcinoma SOE e adenocarcinoma polimórfico, o grau histológico é baseado nos aspectos citomorfológicos, que incluem pleomorfismo e mitoses.

Transformação para alto grau em carcinomas salivares: anteriormente este fenômeno era denominado desdiferenciação e descreve a progressão de um carcinoma de baixo grau para um de alto grau que, consequentemente, adquire um curso clínico mais agressivo. A transformação para alto grau tem sido descrita mais frequentemente nos carcinomas adenoide cístico, acinar e epitelial-mioepitelial. As áreas transformadas são compostas por carcinoma indiferenciado ou pouco diferenciado e coexistem ao lado de outras que mantêm o aspecto convencional do tumor. Nas áreas transformadas, o índice proliferativo é notoriamente mais elevado.

O componente carcinomatoso do carcinoma ex-adenoma pleomórfico (CXAP) deve ser classificado quanto ao tipo histológico e à extensão de invasão em relação à cápsula do adenoma pleomórfico em:

- ☐ CXAP intracapsular: o carcinoma está confinado ao adenoma pleomórfico e, portanto, limitado por sua cápsula.
- CXAP minimamente invasivo: o carcinoma invade de 1,5 mm até 6 mm além da cápsula do adenoma que o alberga.
- CXAP francamente invasivo: invasão carcinomatosa maior que 6 mm nos tecidos adjacentes ao adenoma pleomórfico.

Os carcinomas francamente invasivos geralmente são mais agressivos, com potencial para metástases, recidivas e morte. Os carcinomas intracapsulares e minimamente invasivos são considerados tumores de baixo grau, nos quais as metástases são excepcionais. Entretanto, o carcinoma do ducto salivar pode ser uma exceção, visto que tumores minimamente invasivos (2mm de invasão) podem apresentar comportamento agressivo. O diagnóstico de carcinoma intracapsular necessita de documentação da ausência de extensão carcinomatosa além da cápsula do adenoma e, para tanto, recomenda-se que a lesão seja totalmente examinada.

VII.2 Processamento da peça cirúrgica

As peças cirúrgicas complexas necessitam da comunicação entre o cirurgião e o patologista. Devem ser enviadas com indicações de orientação em relação às estruturas anatômicas da região e os tecidos que a compõem.

A peça cirúrgica deve ser medida, pesada, totalmente recoberta com tinta nanquim e seccionada em cortes seriados. Devem ser medidos o tumor e a menor margem cirúrgica. Os fragmentos para exame histológico devem representar o tumor, a interface tumor-glândula salivar, o envolvimento neoplásico dos tecidos extraglandulares e as margens cirúrgicas. Quando houver ressecção do nervo facial, deve-se representá-lo, identificando sua extremidade.

VII.3 Imuno-histoquímica

Os tumores salivares benignos e malignos compartilham frequentemente a mesma composição celular e aspectos histológicos. Portanto, o exame imuno-histoquímico deve ser usado como uma ferramenta auxiliar que se apoia em forte base morfológica. A seguir, são listados os anticorpos que podem ser úteis para auxiliar em diagnósticos diferenciais difíceis:

– Marcadores não específicos de diferenciação epitelial luminal/acinar: AE1/AE3, citoceratinas 7, 8, 18 e 19, antígeno de membrana epitelial (EMA) e antígeno carcinoembriônico (CEA).

– Marcadores não específicos do mioepitélio (podem ser observados em alguns fenótipos epiteliais ductais): S100, GFAP, citoceratina 14, vimentina.

– Marcadores de diferenciação muscular (mioepitélio): actina de músculo liso-alfa, calponina, caldesmon e p63.

– Marcadores de organelas celulares: mitocôndria (tumores oncocíticos).

VII.4 Patologia molecular

Translocações cromossômicas são as alterações genéticas mais comuns em tumores salivares. Algumas translocações são diagnósticas e presentes em cerca de 90% das lesões: EWSR1-ATF1 no carcinoma de células claras hialinizante, translocações associadas ao ETV6 no carcinoma secretório. Outras, embora características do tumor, são encontradas numa frequência menor. Exemplos: a translocação t(11;19) (q12;p13) resulta no gene e proteína de fusão MECT1-MAML2 que está presente em mais da metade dos carcinomas mucoepidermóides; a translocação t(6;9) (q22-23;p23-24) leva ao gene de fusão MYB-NFIB, que pode ser encontrado em cerca de um terço dos carcinomas adenoide-císticos. Em tumores salivares, as alterações genéticas ainda não têm relevância comprovada como fator prognóstico e/ ou alvo terapêutico.

VIII. Bibliografia

Costa AF, Altemani A, Hermsen M. Current concepts on dedifferentiation/high-grade transformation in salivary gland tumors. Patholog Res Int. 2011;2011:325965.

El Naggar AK CJ, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ Eds. WHO Classification of Head and Neck Tumours (4th Edition). 4th Edition ed. Lyon, France: IARC; 2017.

Gnepp DR. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 2. ed. Elsevier, 2009.

Griffith CC, Thompson LD, Assaad A, Purgina BM, Lai C, Bauman JE et al. Salivary duct carcinoma and the concept of early carcinoma ex pleomorphic adenoma. Histopathology. 2014; 65:854-60.

Seethala RR. Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas. Adv Anat Pathol 2011; 18:29-45.

Seethala RR, Altemani A, Ferris RL, Fonseca I, Gnepp DR, Ha P, Nagao T, Skalova A, Stenman G, Thompson LDR. Data Set for the Reporting of Carcinomas of the Major Salivary Glands: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting. Arch Pathol Lab Med. 2019; 143:578-586.

Skalova A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordonez B et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. Am J Surg Pathol 2010; 34:599-608.

Zarbo R. Salivary gland neoplasia: a review for the practicing pathologist. Modern Pathology 2002; 15:298-323.

CAPÍTULO 6

CABEÇA E PESCOÇO – TUMORES DOS SEIOS PARANASAIS E CAVIDADE NASAL

Icléia Siqueira Barreto

Códigos de topografia

C30.3 Cavidade nasal (septo, assoalho, parede lateral, vestíbulo)
C31.0 Seio maxilar
C31.1 Seio etmoidal (direito e esquerdo)
C31.3 Seio esfenoidal
C31.2 Seio frontal

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ Sintomas e duração _____
- ☐ Diagnóstico clínico e de exames de imagem _____
- ☐ Tratamentos prévios
  - ☐ Quimioterapia
  - ☐ Radioterapia
  - ☐ Outros (especificar) _____
- ☐ Biópsias prévias (especificar) _____
- ☐ Outras informações relevantes _____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Ressecção (especificar o tipo)
- ☐ Maxilectomia parcial
- ☐ Maxilectomia radical
- ☐ Dissecção dos linfonodos cervicais (especificar) _____
- ☐ Outros (especificar) _____
- ☐ Não especificado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Integridade do espécime

- ☐ Intacto
- ☐ Fragmentado

IV.2 Recebimento do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Fixado em formalina
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.3 Tamanho do espécime (maiores dimensões) ___ x ___ x ___ cm

IV.4 Tamanho do tumor ___ x ___ cm, com espessura de ___ cm*

* Dimensões adicionais (caso haja mais que uma parte) **___ x ___ x ___** cm

IV.5 Lateralidade do espécime

- ☐ Direita
- ☐ Esquerda
- ☐ Mediana
- ☐ Não especificada

IV.6 Sítio do tumor

- ☐ Cavidade nasal
  - ☐ Septo
  - ☐ Assoalho
  - ☐ Parede lateral
  - ☐ Vestíbulo
- ☐ Seio(s) paranasal (is), maxilar
- ☐ Seio(s) paranasal (is), etmoidal
- ☐ Seio(s) paranasal (is), esfenoidal
- ☐ Outros (especificar) _____
- ☐ Não especificado

IV.7 Focalidade do tumor

- ☐ Foco único
- ☐ Bilateral
- ☐ Multifocal (especificar) _____

IV.8 Tamanho do tumor

Dimensão máxima ___ cm*

* Dimensões adicionais ___ x ___ cm

- ☐ Não pode ser determinado

IV.9 Descrição macroscópica do tumor

- ☐ Padrão
  - ☐ Polipoide
  - ☐ Exofítico
  - ☐ Endofítico

- ☐ Ulcerado
- ☐ Séssil
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Extensão macroscópica do tumor (especificar) _____

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

V.1.1 Carcinomas da cavidade nasal e dos seios paranasais

- ☐ Carcinoma epidermoide e variantes
  - ☐ Ceratinizante
  - ☐ Não ceratinizante (células cilíndricas, células transicionais)
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso
  - ☐ Carcinoma escamoso basaloide
  - ☐ Carcinoma epidermoide papilífero
  - ☐ Carcinoma sarcomatoide
  - ☐ Carcinoma verrucoso
  - ☐ Carcinoma linfoepitelial (não nasofaríngeo)
- ☐ Carcinoma deficiente em *SMARCB1* (INI1)
- ☐ Carcinoma indiferenciado sinonasal
- ☐ Carcinoma NUT (carcinoma NUT da linha média, com rearranjos do gene *NUTM1)*
- ☐ Carcinoma adenoide cístico símile, associado ao Papiloma Vírus Humano (HPV)
- ☐ Adenocarcinoma sinonasal (não glândula salivar)
  - ☐ Tipo intestinal
    - ☐ Tipo papilífero
    - ☐ Tipo colônico
    - ☐ Tipo sólido
    - ☐ Tipo mucinoso
    - ☐ Tipo misto
  - ☐ Tipo não intestinal
    - ☐ Baixo grau
    - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma de glândulas salivares menores
  - ☐ Carcinoma de células acinares
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico
  - ☐ Adenocarcinoma, SOE
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma ex-adenoma pleomórfico
- ☐ Adenocarcinoma de células claras
- ☐ Carcinoma epitelial-mioepitelial
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma mioepitelial
- ☐ Carcinoma oncocítico
- ☐ Adenocarcinoma polimorfo
  - ☐ Clássico (especificar grau)
  - ☐ Cribriforme

- ☐ Tipo sólido
- ☐ Tipo mucinoso
- ☐ Tipo misto
- ☐ Tipo não intestinal
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma de glândulas salivares menores
  - ☐ Carcinoma de células acinares
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico
  - ☐ Adenocarcinoma, SOE
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma ex-adenoma pleomórfico
- ☐ Adenocarcinoma de células claras
- ☐ Carcinoma epitelial-mioepitelial
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Grau intermediário
  - ☐ Alto grau
- ☐ Carcinoma mioepitelial
- ☐ Carcinoma oncocítico
- ☐ Adenocarcinoma polimorfo
  - ☐ Clássico (especificar grau)
  - ☐ Cribriforme
- ☐ Carcinoma do ducto salivar
- ☐ Carcinoma secretório
- ☐ Carcinomas neuroendócrinos
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- ☐ Melanoma maligno mucoso
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Carcinoma, tipo não determinado

V.2 Grau histológico (aplicável apenas para carcinoma epidermoide) *

- ☐ N0 – Não aplicável
- ☐ GX – Não pode ser acessado
- ☐ G – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ Outro (especificar) _____

* **Nota:** Para graduação de carcinomas de glândulas salivares, ver **Capítulo 5** – Neoplasias das glândulas salivares.

V.3 Extensão microscópica do tumor (especificar) _____

V.4 Margens cirúrgicas

- ☐ Não podem ser avaliadas
- ☐ Comprometidas por carcinoma invasivo
  - ☐ Especificar orientação _____
- ☐ Comprometidas por carcinoma in situ ou displasia de alto grau (moderada ou intensa)
  - ☐ Especificar orientação _____

- ☐ Livres de carcinoma invasivo e de epitélio atípico (carcinoma in situ ou displasia de alto grau)
  - ☐ Especificar orientação_____
- ☐ Distância da menor margem (em relação ao carcinoma invasivo ou in situ/displasia de alto grau) ___ mm
- ☐ Não aplicáveis

V.5 Efeito do tratamento

- ☐ Não identificado
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminado

V.6 Invasão vascular linfatica

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.7 Invasão perineural

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.8 Achados patológicos adicionais

- ☐ Não identificados
- ☐ Carcinoma *in situ*
- ☐ Displasia epitelial (especificar) _____
- ☐ Estudos complementares
- ☐ Especificar tipo(s)_____
- ☐ Especificar resultado(s)_____

V.9 Linfonodos (extensão extranodal)

- ☐ Não identificada
- ☐ Indeterminada
- ☐ Presente

VI. Diagnóstico final (exemplo)

–Produto de maxilectomia radical, supramesoestruturas à direita, com exenteração orbitária homolateral:

Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, vegetante e ulcerado do seio maxilar direito, medindo 3,5 x 3,0 x 2,0 cm, com espessura de 1,5 cm, comprometendo a parede posterior óssea do seio maxilar, assoalho da órbita e fossa pterigoide.

Margens cirúrgicas e globo ocular livres de neoplasia.

Presença de invasão carcinomatosa perineural.

Invasão carcinomatosa angiolinfática não detectada.

Estadiamento patológico: pT3, pNX, pMX.

VII. Classificação patológica pTNM

A classificação se aplica somente para carcinoma.

VII.1 Descritores TNM (Tabela 1)

T-Tumor primário

- ☐ pTX – tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Não há evidência do tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ*

pT-Seio Maxilar

- ☐ pT1 – Tumor limitado à mucosa antral, sem erosão ou destruição óssea
- ☐ pT2 – Tumor que causa erosão ou destruição óssea, incluindo extensão para o palato duro e/ou meato nasal médio, exceto extensão à parede posterior do seio maxilar e lâminas pterigoides
- ☐ pT3 – Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: osso da parede posterior do seio maxilar, tecidos subcutâneos, assoalho ou parede medial da órbita, fossa pterigoide ou seios etmoides
- ☐ pT4 – Doença local moderadamente avançada ou localmente muito avançada
  - ☐ pT4a – Doença local moderadamente avançada- tumor que invade qualquer uma das estruturas que se seguem: conteúdo anterior da órbita, pele da região malar, lâminas pterigoides, fossa infratemporal, lâmina cribriforme, seio frontal ou esfenoide
  - ☐ pT4b – Doença local muito avançada- tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: ápice da órbita, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não o da divisão do trigêmeo (V2), nasofaringe ou clivus

Nota: o uso do sufixo **m** deverá ser colocado no estadiamento patológico, para designar a presença de tumores primários sincrônicos, da seguinte forma: pT(m)NM.

pT – Tumor primário – cavidade nasal e seio etmoide

- ☐ pT1 – Tumor restrito a uma das sublocalizações da cavidade nasal ou seio etmoidal, com ou sem invasão óssea
- ☐ pT2 – Tumor que envolve duas sublocalizações de uma única localização ou que se estende para uma localização adjacente, dentro do complexo naso-etmoidal, com ou sem invasão óssea
- ☐ pT3 – Tumor que se estende à parede medial ou assoalho da órbita, seio maxilar, palato ou lâmina cribriforme
- ☐ pT4a – Doença moderadamente avançada; tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: conteúdo anterior da órbita, pele do nariz ou mucosa jugal, extensão mínima para a fossa craniana anterior, lâminas pterigoides, seios frontal ou esfenoide
- ☐ pT4b – Doença local muito avançada; o tumor invade qualquer uma das seguintes estruturas: ápice da órbita, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não o da divisão do nervo trigêmeo (V2), nasofaringe, clivus

pN – Linfonodos regionais*

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases em um único linfonodo homolateral ≤ 3 cm, em sua maior dimensão e sem para extensão extranodal
- ☐ pN2 – Metástases como especificado a seguir, em N2a, N2b ou N2c
- ☐ pN2a – Metástase em um único linfonodo homolateral > 3 cm, mas ≤ 6 cm, em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
- ☐ pN2b – Metástases em múltiplos linfonodos homolaterais, todos ≤ 6 cm, em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
- ☐ pN2c- Metástases em linfonodos bilateriais ou contralaterais todos ≤ 6 cm, em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
- ☐ pN3a- Metástases em linfonodo > 6 cm, em sua maior dimensão, sem extensão extranodal
- ☐ pN3b- Metástases em linfonodo > 3 cm em sua maior dimensão, com extensão extranodal ou múltiplos homolaterais, ou qualquer linfonodo (s) contralateral (ais) ou bilateral (ais), com extensão extranodal

Nota: O exame histológico de amostras provenientes de esvaziamento cervical seletivo, deverá incluir 10 ou mais linfonodos. O exame histológico proveniente de esvaziamento cervical radical modificado deverá incluir 15 ou mais linfonodos.

- ☐ **pM – Metástases à distância**
  - ☐ pM0 – Ausência de metástase a distância
  - ☐ pM1 – Metástase à distância- Especificar sítio(s), se conhecido(s) _____

VII.2 Melanoma de mucosa (em cabeça e pescoço) (Tabela 2)

pT – Tumor primário

- ☐ pT3 -Tumor limitado à mucosa e/ou submucosa (doença mucosa)
- ☐ pT4a – Doença moderadamente avançada. Tumor envolvendo tecidos moles profundos, cartilagem, osso ou pele adjacente
- ☐ pT4b – Doença muito avançada. Tumor envolvendo cérebro, dura-máter, base do crânio, nervos cranianos inferiores (IX, X, XI, XII), espaço mastigatório, artéria carótida, espaço pré-vertebral ou estruturas mediastinais

Nota: Melanomas são tumores agressivos, assim sendo, T1 e T2 são omitidos, como são omitidos os estádios I e II.

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Presença de metástase para linfonodo regional

Notas:

1. pN0: o exame histológico do produto de linfadenectomia regional deverá incluir 6 ou mais linfonodos. Caso os linfonodos sejam negativos, mas o número de linfonodos não for cumprido, classifica-se como pN0.
2. Até o presente momento, o papel da extensão extranodal é desconhecido e não foi incorporado a esta classificação.

pM – Metástases à distância

- ☐ M0- Sem metástases à distância
- ☐ M1- Metástases à distância- Especificar sítio(s), se conhecido(s) _____

Tabela 1 Grupos prognósticos para todos os carcinomas, exceto melanoma maligno mucoso.

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

Tabela 2 Grupos prognósticos para melanoma maligno mucoso.

Estádio	T	N	M
III	T3	No	Mo
IVA	T4a T3, T4a	No N1	Mo
IVB	T4b	Qualquer N	Mo
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Procedimentos macroscópicos

As peças cirúrgicas devem ser fixadas em formalina a 10%, durante uma noite e, após sua fixação, devem ser orientadas, com descrição de todas as estruturas anatômicas que constituem o espécime. As margens cirúrgicas devem ser pintadas com tinta nanquim e identificadas, inclusive as margens ósseas, que devem ser previamente descalcificadas, e posteriormente submetidas a processamento histológico. Peças complexas podem necessitar de auxílio dos cirurgiões, para melhor orientação anatômica, o que pode facilitar a representação das margens, a localização do tumor e sua relação com estruturas vizinhas. Dessa forma, a comunicação direta entre o patologista e o cirurgião é de fundamental importância para uma boa descrição macroscópica.

VIII.2 Descrição

Informar a localização e as dimensões do tumor, descrever suas características macroscópicas (polipoide, exofítico, endofítico, ulcerado, séssil ou outro padrão macroscópico), estruturas comprometidas pelo tumor, sua extensão e distância em relação às margens cirúrgicas. Estas devem ser representadas, após pintura prévia. Realizar secções do tumor e sua relação com estruturas adjacentes, incluindo a área de invasão mais profunda e mucosa ou pele normal (se aplicável). Os fragmentos das margens cirúrgicas devem ser cortados longitudinalmente, para mostrar a relação do tumor com a margem **(Figura 1)**. Fragmentos paralelos à margem cirúrgica, em forma de fita, devem ser realizados apenas para as margens distantes do tumor.

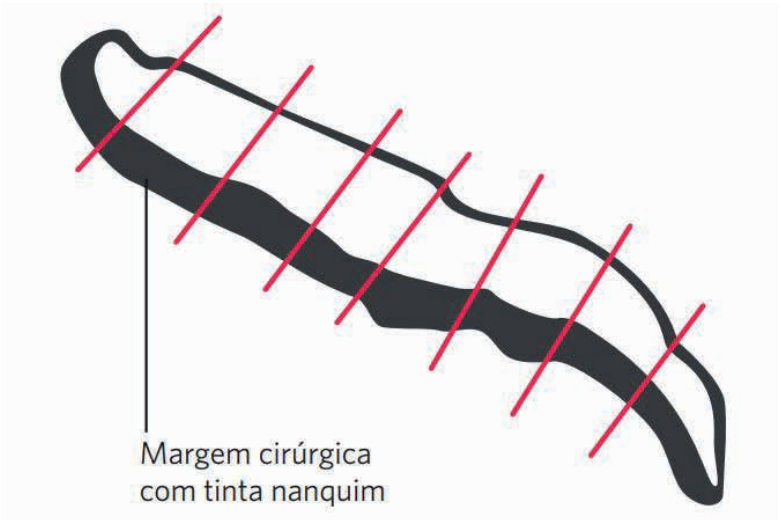


Figura 1 Cortes longitudinais de margem cirúrgica próxima ao tumor. Nota-se margem cirúrgica pintada em preto.

VIII.3 Aspectos anatômicos regionais e morfologia dos tumores dos seios paranasais e cavidade nasal

A região sinonasal é acometida por diversas neoplasias que surgem nesta localização. Ocorrem, em ordem decrescente de frequência: seios maxilares, cavidade nasal, seios etmoidal, frontal e esfenoidal. Nas duas últimas localizações, as neoplasias são raras. Os carcinomas sinonasais com frequência são diagnosticados tardiamente e quase sempre evoluem com extensa destruição óssea. Os carcinomas da cavidade nasal ocorrem mais comumente na região do vestíbulo e parede lateral e, raramente, no septo. Podem estender-se à parede medial do antro, aos seios etmoidais, à órbita, à porção óssea anterior do crânio e ao lábio superior.

Entre as neoplasias epiteliais malignas da região sinonasal e cavidade nasal, o carcinoma epidermoide é o tipo histológico mais comum; portanto, como nos demais sítios, deve ser graduado em: bem, moderadamente e pouco diferenciado. Também é recomendado informar, no exame histológico, a medida da espessura do tumor, as estruturas envolvidas pela neoplasia e a presença ou a ausência de invasão vascular e invasão perineural. Esta última (neurotropismo) é um fator preditivo prognóstico importante do câncer na região da cabeça e do pescoço. A invasão perineural está associada a prognóstico pobre, no que se refere ao controle da doença locorregional, bem como a metástases para linfonodos regionais.

Para finalidade de estadiamento, o complexo nasoetmoidal é dividido em dois sítios: cavidade nasal e seios etmoidais. Estes, por sua vez, são divididos em duas sublocalizações: direita e esquerda, separados pelo septo nasal (lâmina perpendicular do etmoide). A cavidade nasal é dividida em quatro sublocalizações: septo **(Figura 2),** assoalho, parede lateral e vestíbulo.

A localização da lesão mucosa, assim como a sua extensão dentro do seio maxilar, tem importância diagnóstica. Um plano conectando o canto medial do olho ao ângulo da mandíbula, representado pela linha de Ohngren, é usado para dividir o seio maxilar em porções anteroinferior (infraestrutura) e posterossuperior (supraestrutura). As neoplasias da região anteroinferior estão associadas a melhor prognóstico. Em geral, estas se disseminam inferiormente para o processo alveolar ou sulco gengivobucal e, anteriormente, para tecidos moles da bochecha, abaixo do zigoma, ou medialmente para a cavidade nasal e o palato duro. Neoplasias que acometem a região posterossuperior (supraestrutura) geralmente estão associadas a prognóstico pobre, refletindo a invasão de estruturas críticas, como órbita, seios etmoidal e esfenoidal, lâmina cribriforme, base do crânio, espaço pterigoide, zigoma e infratemporal.

O estado dos linfonodos cervicais é o único fator prognóstico mais importante, do câncer do trato aerodigestivo. No esvaziamento cervical, é necessário descrever as estruturas presentes no espécime (conforme relatado no **Capítulo 7** – Carcinoma da laringe), separar os níveis linfonodais e descrever para cada nível os seguintes dados: número total de linfonodos, tamanho do maior linfonodo, quantos têm aspecto neoplásico e se há propagação tumoral além da cápsula linfonodal. Todos os linfonodos macroscopicamente negativos deverão ser analisados completamente. Em contrapartida, linfonodos macroscopicamente positivos, podem ser representados parcialmente e sempre deverá ser reportado no laudo, se há ou não extensão extranodal pela neoplasia. Sempre que possível, deve-se representar os linfonodos com pequena quantidade de tecido adiposo adjacente. Em relação às metástases para linfonodos regionais, estas são incomuns em neoplasias dos seios paranasais e cavidade nasal. Metástases à distância ocorrem comumente nos pulmões; no entanto, o envolvimento ósseo pode ocorrer.

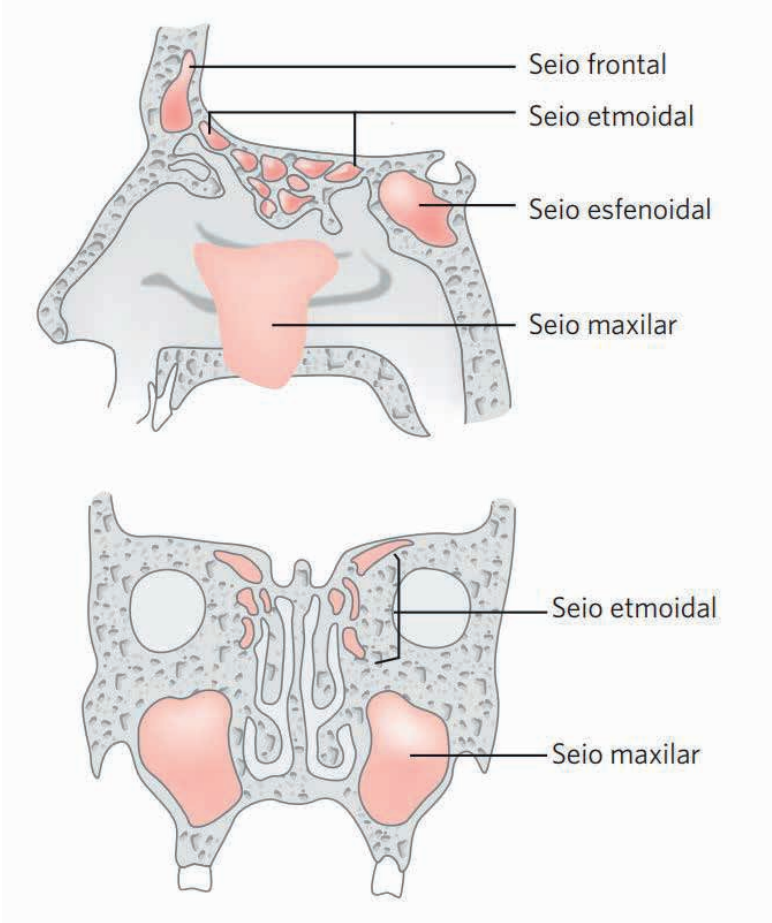


Figura 2 Sítios de origem dos tumores dos seios paranasais.

VIII.4 imuno-histoquímica

Os seguintes painéis imuno-histoquímicos podem ser aplicados às principais neoplasias que acometem os seios paranasais e a cavidade nasal:

☐ Marcadores epiteliais (citoqueratinas) podem ser utilizados para auxílio diagnóstico na investigação de casos suspeitos de carcinoma epidermoide; porém, o diagnóstico usualmente é morfológico; O carcinoma epidermoide não ceratinizante mostra positividade difusa para citoqueratinas (incluindo CK5/6), para p63 e p40. Mostra positividade nuclear para SMARCB1 (INI1) e é negativo para marcadores neuroendócrinos, S100 e NUT1; O diagnóstico do carcinoma sarcomatóide é baseado na identificação no componente de carcinoma epidermoide invasivo ou epitélio displásico associado. A imuno-histoquímica, pode auxiliar no diagnóstico, utilizando-se pan citoqueratinas, porém, a neoplasia pode ser negativa para este anticorpo, em mais que 30% dos casos nas áreas fusocelulares. A vimentina sempre é expressa neste tumor e pode haver expressão variável para S100, EMA, actina de músculo liso, actina HHF35, CK5/6, CK14 e CK17.

☐ O carcinoma indiferenciado sinonasal é positivo intenso e difuso para pancitoceratinas (AE1/AE3), CK7, CK8 e CK19. Apresenta positividade variável para p63, menos de 50% dos casos são positivos para EMA, NSE e p53, e apenas raramente reatividade focal para sinaptofisina, cromogranina, CD56, proteína S100 e CD57 (Leu-7), mas é negativo para CK5/6, CK14 e CK4. Pode ser observada expressão aberrante de p53 e p16, em alguns casos.

☐ Os Carcinomas NUT devem ser incluídos entre as "neoplasias de células pequenas, redondas e azuis". São neoplasias comumente positivas (positividade nuclear) difusamente para a proteína NUT, p63, p40 e pancitoqueratinas e CK5/6. Expressão para CD34 pode ocorrer em 55% dos casos. Ocasionalmente, pode ocorrer expressão para marcadores neuroendócrinos, p16 e até para TTF1 tem sido descrita; Dentre os diagnósticos diferenciais para esta neoplasia, devemos incluir neuroblastoma do olfatório, linfoma, carcinoma indiferenciado sinonasal e, também, melanoma.

☐ O carcinoma com características adenoide cístico-símile, é positivo nuclear forte e difuso para p16 e para citoqueratina (AE/AE3), nas células ductais e relativamente fraco para este marcador, nas células basaloides. Estas expressam um ou mais marcadores mioepiteliais (p63, calponina, S100 e/ou acina). CD117 (c-kit) é usualmente positivo nas células ductais, mas pode haver positividade difusa.

☐ O carcinoma com deficiência de *SMARCB1* (INI-1) apresenta expressão imuno-histoquímica forte e difusa para citoqueratinas (AE1/AE3, CK5) e negatividade para *SMARCB1* (INI1), actina, desmina e NUT-1. Pode ocorrer expressão variável para p16, sinaptofisina, p63, p40 e S100.
☐ Adenocarcinomas sinonosais tipo intestinal são positivos para pancitoceratinas, CK20 (acima de 86 % dos casos), CEA (expressão variável) CK7 (40 a 90% dos casos), CDX-2 (nuclear), vilina, claudinas, cromogranina, sinaptofisina e MUC2. Como a morfologia e a imuno-histoquímica são semelhantes àquelas do adenocarcinoma originado no trato gastrointestinal, deve-se sempre descartar metástase.
☐ Adenocarcinomas sinonasais não intestinais (baixo e alto graus) são positivos para pan citoqueratinas e CK7, porém são negativos para CK20, CDX2, vilina e claudinas. Usualmente, são negativos para p63, calponina, actina de músculo liso e marcadores neuroendócrinos.
☐ Os achados imuno-histoquímicos no carcinoma de células acinares são inespecíficos (positividade para citoceratina e positividade variável para vimentina e proteína S100).
☐ No carcinoma adenoide cístico, as células mioepiteliais são positivas para actina de músculo liso, p63, vimentina, calponina e citoceratina (em intensidade fraca), enquanto as epiteliais são positivas para citoceratinas (pancitoceratina, CK7, CK14, CK18, CK19), proteína S100, EMA e CEA. Além desses marcadores, o c-Kit (CD117) pode ser intensamente positivo no carcinoma adenoide cístico.
☐ O adenocarcinoma polimorfo apresenta perfil imuno-histoquímico variado (positividade para citoqueratina (expressão de CK7 em 100% dos casos), vimentina, proteína S100, CEA, EMA, GFAP e actina músculo liso, sugerindo uma composição celular complexa contendo células com feições epiteliais e mioepiteliais. Bcl-2 é super expresso na maioria dos casos. Mamoglobina é positiva em cerca de 67 a 100% dos casos. Positividade para p63 tem sido relatada em 100% dos casos e expressão para c-kit tem sido descrita em 60% dos casos.
☐ No carcinoma epitelial-mioepitelial, as células epiteliais são positivas para citoceratina, EMA e CAM 5.2, e as mioepiteliais para actina músculo liso, p63, calponina, CD10, vimentina e fracamente para citoceratina e EMA. O carcinoma mioepitelial é positivo para pancitoceratina e para pelo menos um marcador associado com diferenciação mioepitelial, entre eles, actina músculo liso, calponina, p63 e vimentina.
☐ O adenocarcinoma de células claras é positivo para citoceratinas e p63 e, tem expressão variável para proteína S100. A expressão de marcadores mioepiteliais, como calponina e actina músculo liso, deve ser negativa ou muito limitada.
☐ No carcinoma do ducto salivar, as células neoplásicas são positivas para citoceratinas, EMA e CEA. Muitos casos são positivos para: BRST-2, c-erb-B2 (cerca de 25 a 30% dos casos) e receptor de andrógeno. Proteína S100 é negativa.
☐ O carcinoma secretório é caracterizado imuno-histoquimicamente, por expressar proteína S100 e mamoglobina e ser DOG-1 negativo.
☐ Marcadores neuroendócrinos, como cromogranina, sinaptofisina, CD57 (Leu-7), NSE (enolase neurônio-específica) e CD56, bem como marcadores epiteliais (pan citoqueratinas e CAM 5.2), podem ser utilizados nos carcinomas neuroendócrinos sinonasais.
☐ Melanomas expressam proteína S100, vimentina e, variavelmente, HMB45 e Melan-A. CAM5.2 é raramente positivo.

VIII.5 Patologia molecular

☐ Dentre os fatores etiológicos do carcinoma epidermoide da região sinonasal e da cavidade nasal, a participação do HPV na carcinogênese ainda está para ser estabelecida. O HPV pode ser encontrado em alguns casos de carcinoma epidermoide, principalmente naqueles associados ao papiloma schneideriano invertido; HPV de alto risco está mais frequentemente associado ao carcinoma epidermoide não ceratinizante.
☐ Com relação ao carcinoma indiferenciado sinonasal, é comum não ser detectada a presença do vírus Epstein-Barr (EBV) no tumor, diferentemente da nasofaringe, na qual sua participação já é estabelecida como agente etiológico. Portanto, deve-se questionar o diagnóstico carcinoma indiferenciado sinonasal, caso haja a detecção de EBV ao estudo molecular; A participação do HPV na etiopatogênese o carcinoma indiferenciado sinonasal permanece incerta.
☐ No carcinoma NUT, é definido através de translocações envolvendo o NUT. Na maioria dos casos ocorre translocação cromossômica t (15:19), que resulta em fusão *BRD4-NUTM1,* a qual está presente em cerca de 66% dos casos. Estes rearranjos podem ser identificados através de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e por reação de cadeia de polimerase (PCR), por exemplo. As pesquisas para HPV e EBV são negativas nesta neoplasia.

☐ No carcinoma com características adenoide cístico símile, a PCR quantitativa confirma HPV de alto risco.
☐ O carcinoma com deficiência de *SMARCB1* (INI-1) pode ser confirmado através do método de FISH. Mostra negatividade para HPV de alto risco, através de hibridização *in situ* ou PCR.
☐ Os adenocarcinomas sinonasais de tipo intestinal, podem apresentar mutação do *KRAS* em mais que 25% dos casos. Mutações de *HRAS* tem sido descrita em alguns estudos. Mutações de *TP53* pode ser detectada em cerca de 14-44% dos casos; Em contrapartida, somente raros casos de adenocarcinomas sinonasais de tipo não intestinal tem sido estudados do ponto de vista molecular, tendo sido encontrada mutação de BRAF. Mutação de RAS não tem sido detectada nos raros estudos realizados.
☐ Dentre os carcinomas de glândulas salivares, o carcinoma secretório caracteriza-se por fusão dos genes *ETV6-NTRK3;* O carcinoma de células claras mostra consistente fusão dos genes *EWSR1-ATF1.*

Bibliografia

1. Andreasen S, Kiss K, Mikkelsen H, et.al. An update on head and neck cancer: new entities and their histopathology, molecular background, treatment, and outcome. APMIS. 2018; 127: 240-64.
2. Bishop JA. Newly described tumor entities in sinonasal tract pathology. Head Neck Pathol. 2016; 10: 32-31.
3. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al. World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetics of head and neck tumors, 4nd ed. Lyon: IARC Press, 2017.
4. Fard EV, Zhang S, Cai Z, et al. Sinonasal undifferentiates carcinoma clinicopathological spectrum and diagnosis reappraisal. Human Pathol. 2019; 89: 62-70.
5. Kraus DH, Lydiatt WM, Patel SG, et al. Nasal cavity and paranasal sinuses. In: Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE et al. AJCC cancer staging handbook. From the AJCC staging manual. 8th ed. Switzerland: Springer, 2017. p. 137-47.
6. O'Sullivan B, Mason M, Asamura H, et al. TNM Classification of Malignant Tumors, 8th ed. Pondicherry: UICC, 2017.
7. Thompson LDR, Wenig BM, Muller S, et al. Diagnostic Pathology Head and Neck, 2 nd Ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
8. Thompson LDR. Imunohistology of head and neck lesions. In: Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. Theranostic and genomic applications, 5nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.
9. Wening BM. Atlas of head and neck pathology. 3th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016.
10. Xu B, Aryeequaye R, Wang Lu, et al. Sinonasal carcinoma of salivary gland with high grade transformation: a case report of this under-recognized diagnostic entity with prognostic and therapeutic implications. Head and Neck Pathol 2018; 12: 274-8.

Voltar para a página inicial do manual

CAPÍTULO 7

CORAÇÃO – TUMORES DO CORAÇÃO

Fábio Rocha Fernandes Távora

Não são incluídos tumores hematopoéticos, mesoteliomas ou tumores metastáticos

Código de topografia

C.38 Neoplasia maligna do coração

D.15.1 Neoplasia benigna do coração

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Sítio do tumor em exame de imagem realizado (ecocardiografia transtorácica ou transesofágica; TC; RM)

- ☐ Pericárdio
- ☐ Ventrículo direito
- ☐ Ventrículo esquerdo
- ☐ Átrio direito
- ☐ Átrio esquerdo
- ☐ Septo interventricular
- ☐ Superfície valvar (especificar valva) _____
- ☐ Grandes vasos (especificar) _____

II.2 Arritmias recentes

- ☐ Sim
- ☐ Não

II.3 História de tumores em outros sítios, incluindo tumores benignos da pele (mixoma)

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

II. 4 Terapia neoadjuvante

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

III. Procedimento

- ☐ Biópsia endovascular
- ☐ Biópsia guiada por imagem (percutânea)
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Ressecção cirúrgica extensa
- ☐ Transplante cardíaco

IV. Macroscopia

Tamanho da amostra ___ x ___ x ___ cm*

Maior tamanho do tumor (apenas para ressecções):_____ cm

Presença de miocárdio ou tecido valvar normal

- ☐ Sim
- ☐ Não

Lesão (*)

- ☐ Única
- ☐ Múltipla

* tumores múltiplos podem estar presente no mesmo local (exemplo: átrio esquerdo na Síndrome de Carney) ou em sítios diferentes. Um tumor pode também invadir várias estruturas.

Padrão

- ☐ Papilífero
- ☐ Sólido
- ☐ Friável
- ☐ Encapsulado
- ☐ Múltiplos fragmentos
- ☐ Séssil
- ☐ Pediculado

* **Nota:** Não existe estadiamento TNM publicado para tumores do coração. Deve-se sempre relatar o maior diâmetro do tumor em peças de ressecção. Acometimento de tecido adjacente, invasão linfovascular e graduação histológica são outros parâmetros independentes que podem estimar prognóstico (Butnor et al., 2009).

V. Tipo histológico (Figura 1)

V.1 Massas que podem simular tumores

- ☐ Trombo de parede
- ☐ Excrescências de Lambl

V.2 Tumores benignos do coração

- ☐ Rabdomioma
- ☐ Cardiomiopatia histiocitoide
- ☐ Rabdomioma celular do adulto
- ☐ Mixoma cardíaco
- ☐ Fibroelastoma papilar
- ☐ Hemangioma
- ☐ Fibroma cardíaco
- ☐ Lipoma
- ☐ Tumor cístico do nó atrioventricular

V.2 Tumores de malignidade incerta:

- ☐ Tumor miofibroblástico inflamatório
- ☐ Paraganglioma

V.3 Tumores malignos do coração:

- ☐ Angiossarcoma
- ☐ Hemangioendotelioma epitelioide
- ☐ Sarcoma intimal (sarcoma pleomórfico indiferenciado)
- ☐ Fibrossarcoma/fibrossarcoma mixoide
- ☐ Rabdomiossarcoma
- ☐ Leiomiossarcoma
- ☐ Sarcoma sinovial
- ☐ Lipossarcoma
- ☐ Osteossarcoma
- ☐ Linfomas cardíacos
- ☐ Tumores metastáticos

V.4 Tumores do pericárdio:

- ☐ Tumor fibrose solitário
- ☐ Tumor de células germinativas
- ☐ Angiossarcoma

V.5 Tumores dos grandes vasos:

- ☐ Angiossarcoma
- ☐ Sarcoma intimal
- ☐ Leiomiossarcoma
- ☐ Outro: especificar_____

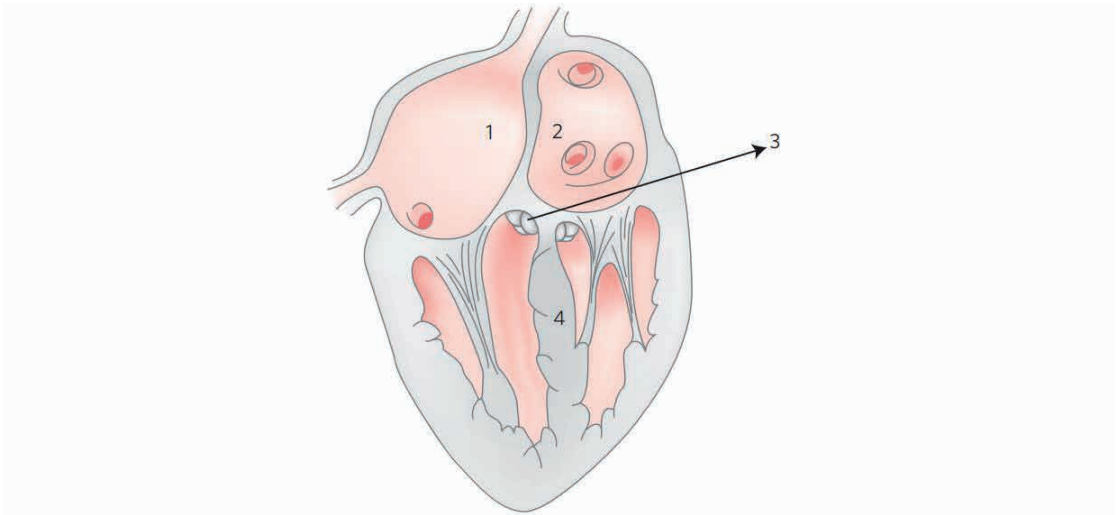


Figura 1 Principais topografias das neoplasias cardíacas primárias.

1. Tumores malignos do átrio direito são geralmente leiomiossarcomas que se originam da veia cava (Burke e Virmani, 1996), angiossarcomas e, menos frequentemente, mixomas cardíacos.
2. Tumores do átrio esquerdo são, na maioria, mixomas cardíacos, sarcomas indiferenciados e outros sarcomas (fibrossarcoma, mixofibrossarcoma, fibro-histiocitoma maligno e rabdomiossarcoma).
3. Fibroelastomas papilares estão comumente presentes nas superfícies valvulares. Tumores miofibroblásticos inflamatórios e mixomas também podem apresentar tumores valvares.
4. Tumores intramurais podem ter histologia bastante variada. Em adultos, considerar sarcomas e, entre os diferenciais mais importantes, linfomas e neoplasias metastáticas. Na infância, rabdomiomas, fibromas e cardiomiopatia histiocitoide devem ser considerados.
5. Algumas lesões formadoras de massa tem natureza neoplásica questionável, e fica a critério do patologista incluir na lista de tumores benignos. Essas lesões incluem hipertrofia lipomatosa do septo atrial, más formações vasculares, hamartoma de cardiomiócitos maduros, etc.

VI. Grau histológico (para sarcomas somente)*

- ☐ Não se aplica
- ☐ Não pode ser determinado
- ☐ Grau 1
- ☐ Grau 2
- ☐ Grau 3

* Nota: A maioria dos tumores malignos cardíacos é identificada como sarcoma indiferenciado, e a graduação de sarcomas da Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) deve ser utilizada. O sistema leva em conta a diferenciação celular, a contagem mitótica e a presença/extensão de necrose. Para maiores detalhes, ver o Capítulo 15 – Tumores de partes moles.

VII. Margem

- ☐ Não se aplica
- ☐ Ausência de acometimento de tecido adjacente
- ☐ Acometimento de tecido adjacente (especificar margem comprometida) _____
- ☐ Acometimento de outro órgão (especificar) _____

VIII. Efeito do tratamento

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

IX. Invasão linfovascular

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

X. Necrose

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

XI. Contagem de mitoses:

_____/ 10 CGA

XII. Outros achados patológicos _____

XIII. Diagnóstico final (exemplos)

1. Mixoma cardíaco do átrio esquerdo (septo interatrial), medindo 5 x 3,5 x 3 cm. Lesão única, pediculada, de superfície papilar. Presença de miocárdio preservado na periferia da lesão. Margens de ressecção cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico.
2. Angiossarcoma cardíaco do átrio direito, grau histológico 3 (FNCLCC): presença de 18 mitoses/10 CGA. Presença de necrose comprometendo 60% da massa tumoral. Lesão única, séssil, de superfície bosselada, medindo 3,5 x 2 x 1,5 cm. Presença de infiltração miocárdica na periferia da lesão. Presença de invasão linfovascular. Margem de ressecção cirúrgica profunda comprometida pela neoplasia. Demais margens livres de comprometimento neoplásico.

XII. Considerações gerais

Os tumores cardíacos são neoplasias raras, frequentemente estimados entre 0,0017 e 0,3%. Destes, 75% são neoplasias benignas (Burke e Tavora, 2010). Os tumores metastáticos, geralmente localizados no coração direito, são 20 vezes mais frequentes que as neoplasias primárias.

Mais de 80% dos tumores cardíacos ressecáveis são mixomas. São neoplasias pediculadas ou sésseis, localizadas na parede atrial esquerda junto à fossa oval (Grebenc et al., 2000; Padalino et al., 2012).

Em exames de imagem, trombos murais podem ser confundidos com lesões neoplásicas, principalmente se estiverem presentes na parede do átrio esquerdo, sendo diagnóstico diferencial dos mixomas cardíacos sésseis. Trombos ventriculares são frequentes em casos de cardiomiopatia dilatada.

Os hemangiomas geralmente são lesões pequenas, intramurais ou endocárdicas. Em algumas ocasiões, hemangiomas endocárdicos podem ser interpretados de forma errônea histologicamente como mixomas cardíacos. Hemangiomas não apresentam imunomarcação para calretinina e possuem, de modo geral, células pericíticas positivas para actina de músculo liso.

Fibroelastomas papilares também podem ser confundidos com mixomas, embora a histologia seja bastante distinta. A maioria deles apresenta-se na superfície valvular, mas pode ocorrer no endocárdio atrial ou ventricular (Burke e Virmani, 1996). Não são considerados, por muitos, neoplasias verdadeiras, mas processos reacionais ou hamartomatosos.

Tumores cardíacos na infância são incomuns e possuem histologia distinta que, eventualmente, pode levar à dificuldade diagnóstica. O mais comum é o rabdomioma, tumor da parede ventricular. Existe associação dessa neoplasia com esclerose tuberosa, na qual as lesões, em geral múltiplas, podem regredir espontaneamente (Burke e Virmani, 1991). Fibromas cardíacos são tumores do primeiro ano de vida, geralmente únicos com predileção para a parede livre do ventrículo esquerdo ou septo interventricular. A cardiomiopatia histiocitoide é uma doença genética rara que se apresenta como nódulos amarelados, subendocárdicos, ocasionalmente acometendo o epicárdio. Outros tumores menos comuns são os de células germinativas e sarcomas pediátricos (Thomas-de-Montpreville et al., 2007).
As neoplasias malignas representam 10% dos casos ressecados cirurgicamente, a maior parte delas composta por sarcomas indiferenciados que comprometem particularmente o átrio esquerdo e, menos frequentemente, as paredes ventriculares. Os rabdomiossarcomas, ao contrário dos demais sarcomas cardíacos, têm localização ventricular mais frequente (50%), na mesma proporção que as lesões de localização atrial esquerda.

Recentemente, alguns estudos correlacionaram amplificação de MDM2 por hibridização in situ em alta prevalência para sarcomas intimais. A distinção morfológica e molecular entre sarcomas intimais e sarcomas pleomórficos indiferenciados permanece controversa. Na Classificação da OMS de Tumores do Coração, o termo recomendado é de sarcoma pleomorfico indiferenciado. Entretanto, a nova versão da Classificação da OMS de Tumores de Partes Moles (no prelo) já traz o termo Sarcoma Intimal como padrão, que foi utilizado neste manual.

O átrio direito é o sitio mais frequente dos angiossarcomas, seguido das demais câmaras cardíacas e do pericárdio. Ao contrário dos demais sarcomas, o comprometimento do átrio esquerdo é raro (Tazelaar et al., 1992).

Tumores dos grandes vasos também são tumores mesenquimais malignos na maioria dos casos, sendo os leiomiossarcomas mais comuns na veia cava, e os sarcomas indiferenciados intimais na artéria pulmonar.

Dentre as neoplasias primárias do pericárdio, além do angiossarcoma, vale ressaltar os mesoteliomas, que se manifestam como lesões difusas, e o tumor fibroso solitário, que, como na pleura, costuma apresentar-se como lesão nodular bem delimitada. Assim como no coração, as metástases são mais frequentes do que o comprometimento primário no pericárdio. O comprometimento pericárdico secundário é mais frequentemente oriundo de neoplasias pulmonares, mamárias, linfomas, leucemias e melanomas.

As metástases cardíacas e os linfomas cardíacos não são abordados neste capítulo.

Bibliografia

Burke AP, Aubry MC, Maleszewski, J, Alexiev, B, Tavora F. Practical Thoracic Pathology: Diseases of the Lung, Heart, and Thymus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016.

Burke AP, Tavora F. Practical cardiovascular pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Burke AP, Virmani R. Cardiac rhabdomyoma: a clinicopathologic study. Mod Pathol 1991; 4(1):70-4.

Burke AP, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. In: Sobin LH (ed.).Atlas of tumor pathology. 3. ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.

Butnor K, Beasley MB, Mckenna R, Okby N, Rogli V, Tazelaar H et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary malignant tumors of the heart. College of American Pathologists, 2009.

Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000; 20(4):1073-103.

Padalino MA, Vida VL, Boccuzzo G, Tonello M, Sarris GE, Berggren H et al. Surgery for primary cardiac tumors in children: early and late results in a multicenter European congenital heart surgeons association study. Circulation 2012; 126(1):22-30.

Tazelaar HD, Locke TJ, McGregor CG. Pathology of surgically excised primary cardiac tumors. Mayo Clin Proc 1992; 67(10):957-65.

Thomas-de-Montpreville V, Nottin R, Dulmet E, Serraf A. Heart tumors in children and adults: clinicopathological study of 59 patients from a surgical center. Cardiovasc Pathol 2007; 16(1):22-8.

Ito Y, Maeda D, Yoshida M, Yoshida A, Kudo-Asabe Y, Nanjyo H, Izumi C, Yamamoto F, Inoue M, Shibata H, Katoh H, Ishikawa S, Nakamura H, Totoki Y, Shibata T, Yachida S, Goto A. Cardiac intimal sarcoma with PDGFRβ mutation and co-amplification of PDGFRα and MDM2: an autopsy case analyzed by whole-exome sequencing. Virchows Arch. 2017; 471:423–28.

Neuville A, Collin F, Bruneval P, Parrens M, Thivolet F, Gomez-Brouchet A, Terrier P, de Montpreville VT, Le Gall F, Hostein I, Lagarde P, Chibon F, Coindre JM. Intimal sarcoma is the most frequent primary cardiac sarcoma: clinicopathologic and molecular retrospective analysis of 100 primary cardiac sarcomas. Am J Surg Pathol. 2014; 38:461-469.

CAPÍTULO 8

FÍGADO E VIAS BILIARES – CARCINOMA HEPATOCELULAR

Venâncio Avancini Ferreira Alves

Este protocolo tem por principal objetivo orientar o procedimento de macroscopia das peças cirúrgicas oncológicas contendo carcinoma hepatocelular. Adicionalmente, são apresentados aspectos importantes para o preparo do laudo anatomopatológico dos espécimes cirúrgicos. Os critérios aqui expostos incluem as recomendações propostas pela oitava edição do Manual da AJCC, 2017 e pela ICCR, 2018

I. Dados clínicos

- ☐ Hepatite C
- ☐ Hepatite B
- ☐ Doença hepática alcoólica
- ☐ Doença hepática gordurosa não alcoólica
- ☐ Hemocromatose hereditária
- ☐ Cirrose
- ☐ Outros (especificar)_____
- ☐ Desconhecidos
- ☐ Tratamento prévio dos nódulos _____

II. Dados de imagem

- ☐ Exame(s) radiológico(s) realizado(s) _____
- ☐ Características e localização do(s) nódulo(s) _____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia
- ☐ Nodulectomia
- ☐ Hepatectomia parcial
- ☐ Lobectomia (direita, esquerda, com ou sem ampliação) _____
- ☐ Segmentectomia (citar os segmentos) _____
- ☐ Hepatectomia total (explante hepático)
- ☐ Outro tipo (especificar) _____
- ☐ Não especificado
- ☐ Linfadenectomia (especificar) _____

IV. Avaliação macroscópica

Peso da peça cirúrgica _____ g

Medidas do espécime ___ x ___ x ___ cm

IV.1 Superfície externa

- ☐ Aspecto (lisa, com aderências, multinodular, etc.) _____
- ☐ Coloração _____
- ☐ Protrusão externa focal (se determinada por algum nódulo) _____
- ☐ Extensão neoplásica visualizada fora da cápsula de Glisson _____
- ☐ Presença de algum fragmento aderido de órgão vizinho _____
- ☐ Outras alterações (especificar) _____

Nota: Quando houver nódulo subcapsular com suspeita de infiltração neoplásica externamente à cápsula de Glisson, recomenda-se pintar o local correspondente com tinta nanquim (avaliação da margem radial).

IV.2 Margem cruenta de ressecção cirúrgica (do parênquima ou outra)

- ☐ Livre (distância da margem mais próxima) ____ cm
- ☐ Comprometida pela neoplasia
- ☐ Não avaliável

IV.3 Invasão vascular macroscópica

- ☐ Acometimento de veia porta ou tributária maior
- ☐ Acometimento de tributária maior de veias hepáticas
- ☐ Outros vasos (especificar) _____
- ☐ Não detectada infiltração vascular macroscópica
- ☐ Outras alterações vasculares (especificar) _____

IV.4 Vesícula biliar

- ☐ Não identificada na peça cirúrgica
- ☐ Medidas ___ x ___ x ___ cm
- ☐ Características macroscópicas
- ☐ Acometida pela neoplasia
- ☐ Livre de infiltração neoplásica

IV.5 Crescimento tumoral intraductal em vias biliares grandes*

- ☐ Presente (local e margem) _____
- ☐ Ausente
- ☐ Não avaliável
- ☐ Outras alterações ductais (especificar) _____

* **Nota:** Este achado é pouco frequente. Se possível, documentar fotograficamente.

IV.6 Linfonodos

- ☐ Não visualizados no espécime principal ou nos frascos enviados à parte
- ☐ Presentes (quantidade, localização e tamanho) _____
- ☐ Acometidos macroscopicamente (quantidade) _____

IV.7 Características do(s) nódulo(s)

- ☐ Nódulo solitário (unifocal)
- ☐ Múltiplo (corresponde a nódulos-satélite, nódulos multifocais ou metástases intra-hepáticas)
- ☐ Localização _____
- ☐ Tamanho (no maior eixo) ___ cm
- ☐ Tipo macroscópico (ver a seguir)
- ☐ Nodular (descrever o aspecto: bem delimitado, margens indistintas, limites irregulares, presença de área de crescimento extranodular, aspecto multinodular confluente) _____
- ☐ Grande massa dominante (tipo "massivo")
- ☐ Padrão difuso (cirrótico-mimético)
- ☐ Pedunculado
- ☐ Características macroscópicas dos nódulos, como coloração, cápsula (se presente), necrose (especialmente se tratado antes), outros achados (hemorragia, aspecto de "nódulo em nódulo", etc.) _____
- ☐ Nódulos-satélite (caso existam, descrever o aspecto) _____

IV.8 Aspecto do parênquima hepático não tumoral (Figura 1)

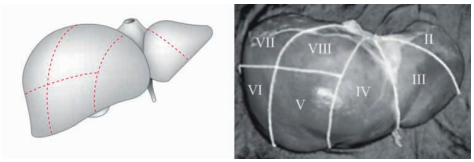


Figura 1 Parênquima hepático não tumoral.

Fonte: Triviño e Abid, 2003.

- ☐ Cirrose (padrão) _____
- ☐ Fígado com septos, não cirrótico
- ☐ Fígado sem alterações macroscópicas significativas

- ☐ Coloração _____
- ☐ Presença de macronódulos que se destacam (tamanho, local, características) _____
- ☐ Achados relevantes (cistos, atrofia, fibrose irregular, etc.) _____
- ☐ Estruturas do hilo hepático (preservadas, trombose, etc.) _____

V. Avaliação microscópica

V.1 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma hepatocelular (clássico)
- ☐ Carcinoma hepatocelular fibrolamelar
- ☐ Carcinoma hepatocelular de células claras
- ☐ Carcinoma hepatocelular cromófobo

Carcinoma hepatocelular esquirroso

- ☐ Carcinoma hepatocelular macrotrabecular sólido
- ☐ Carcinoma hepatocelular rico em linfócitos
- ☐ Carcinoma hepatocelular rico em neutrófilos
- ☐ Carcinoma hepatocelular esteato-hepatítico
- ☐ Outro (especificar)
- ☐ Carcinoma, tipo não pode ser determinado

Nota: A graduação histológica não é descrita em detalhes na publicação da classificação da WHO (2010), parecendo sobrepor-se à classificação de Edmondson-Steiner (E-S), que também varia de grau I a IV.

Nossa sugestão é de subdivisão em duas categorias :

CHC "bem diferenciados", incluindo os graus I e II de E-S e os "bem diferenciados" e "moderadamente diferenciados" da WHO.

CHC "pouco diferenciados", incluindo os graus III e IV de E-S e os "pouco diferenciados" e os "indiferenciados" da WHO.

V.3 Esteatose em nódulo tumoral

- ☐ Ausente
- ☐ Presente (porcentagem) ____ %

V.4 Necrose coagulativa (avaliação do tratamento prévio)

- ☐ Ausente
- ☐ Presente (porcentagem) ____ %

V.5 Extensão neoplásica para a superfície externa da cápsula de Glisson

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

V.6 Invasão vascular microscópica*

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Êmbolo tumoral em vaso de parede fina
- ☐ Êmbolo tumoral em vaso de parede muscularizada

Distância do êmbolo tumoral até a borda do tumor ____ cm

- ☐ Indeterminada

*** Notas:**

1.Aconselha-se seguir critérios rígidos para a definição de microinvasão vascular : presença de células tumorais em um espaço delineado por células endoteliais, adesão de células tumorais à parede de vaso ou identificação de parede muscular ou lâmina elástica em vasos sanguíneos maiores.

2. Ainda que não haja consenso quanto à subclassificação da microinvasão vascular, Roayaie et al., 2009; Rodríquez-Perálvarez et al., 2013) demonstraram que a presença de invasão em vasos de parede muscularizada ou em vasos distando mais de 1 cm da borda do tumor implica em pior prognóstico

V.7 Infiltração perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.8 Avaliação microscópica das margens cirúrgicas

- ☐ Livres
- ☐ Comprometida(s) (especificar) _____
- ☐ Não avaliável

V.9 Outros macronódulos*

- ☐ Macronódulos regenerativos
- ☐ Nódulo displásico de baixo grau
- ☐ Nódulo displásico de alto grau (tamanho, características) _____
- ☐ Outras alterações pré-neoplásicas (especificar) _____
- ☐ Outros nódulos (hemangioma, HNF, etc.) (especificar) _____

* **Nota:** Destaca-se a importância do relato do nódulo displásico de alto grau, como lesão precursora do carcinoma hepatocelular (ICGHN, 2009).

V.10 Parênquima não tumoral

- ☐ Diagnóstico da doença hepática de base (hepatites virais, esteato-hepatite alcoólica ou não alcoólica, hemocromatose hereditária, etc.) _____
- ☐ Estadiamento da alteração estrutural/fibrose (F0 = nl; F4 = cirrose) _____
- ☐ Achados microscópicos relevantes relacionados à doença hepática _____
- ☐ Ausência de alterações histológicas significativas
- ☐ Alterações secundárias à compressão pelos nódulos expansivos
- ☐ Outros achados (esteatose, siderose, tromboses, lesões associadas, etc.) _____

V.11 Linfonodos

- ☐ Nenhum linfonodo encontrado
- ☐ Número de linfonodos examinados (especificar)
- ☐ Número de linfonodos não pode ser determinado (explicar)
- ☐ Número de linfonodos comprometidos (especificar)
- ☐ Número de linfonodos comprometidos não pode ser determinado (explicar)

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de hepatectomia total (explante hepático):

- ☐ Carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado (grau II de Edmondson-Steiner), de padrões trabecular e pseudoglandular, com 3,2 cm de diâmetro e localizado no segmento V. Presença de nódulo-satélite de 0,8 cm, com o mesmo padrão morfológico.
- ☐ Carcinoma hepatocelular residual em nódulo de 2,5 cm, com 95% de necrose coagulativa (tratamento prévio), moderadamente diferenciado, de padrão trabecular, no segmento hepático VIII.
- ☐ Carcinoma hepatocelular bem diferenciado (grau I de Edmondson-Steiner), de padrão trabecular, com esteatose em 40%, localizado no segmento II e medindo 1,5 cm no maior eixo.
- ☐ Presença de invasão neoplásica (angiolinfática) em vaso de parede fina, peritumoral.
- Margens cirúrgicas livres.
- ☐ Estruturas do hilo hepático preservadas.
- ☐ Cirrose hepática, moderadamente ativa, em portador do VHC, com esteatose grau 1 e agregados linfoides. Presença de siderose grau 2 (predominantemente hepatocitária).

VII. Sistema de estadiamento patológico (pTNM)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor solitário < 2 cm (sem ou com invasão vascular) OU >2cm sem invasão vascular
- ☐ pT1a : Tumor solitário ≤2 cm (sem ou com invasão vascular)
- ☐ pT1b: Tumor solitário >2cm sem invasão vascular
- ☐ pT2 – Tumor solitário > 2 cm com invasão vascular OU Tumores múltiplos, nenhum > 5 cm
- ☐ Tumores múltiplos, pelo menos um maior que 5 cm
- ☐ pT4 – Tumor único ou múltiplo de qualquer tamanho envolvendo ramo maior de veia porta ou de veia hepática OU tumor com invasão direta de órgãos adjacentes que não a vesícula biliar ou com perfuração do peritônio visceral

pN – Linfonodos regionais*

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

* **Nota:** A linfadenectomia regional inclui os linfonodos hilares, frênicos inferiores, cavais e de ligamento hepatoduodenal. Considera-se o acometimento linfonodal distal a esses sítios um indício de metástase a distância. Segundo a ICCR, a linfadenectomia em casos de CHC deve incluir pelo menos 6 linfonodos, sendo, em casos de Colangiocarcinoma, recomendável a retirada de pelo menos 15 linfonodos em ressecções de cholangiocarcinoma peri-hilar

pM – Metástases a distância

- ☐ pMX – Não aplicável
- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástases a distância (especificar o sítio) _____

AGRUPAMENTO POR ESTÁDIO:

Estádio IA	**T1a**	N0	M0
Estádio IB	**T1b**	N0	M0
Estádio II	**T2**	N0	M0
Estádio IIIA	**T3**	N0	M0
Estádio IIIB	**T4**	N0	M0
Estádio IVA	Tqualquer	**N1**	M0
Estádio IVB	Tqualquer	Nqualquer	**M1**

VIII.Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL et al : AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed, 2017. Springer, New York

Burt AD, Alves V, Bedossa P, Clouston A, Guido M, Hübscher S, Kakar S, Ng I Park YN, Reeves H, Wyatt J, Yeh MM, Ellis DW. Data set for the reporting of intrahepatic cholangiocarcinoma, perihilar cholangiocarcinoma and hepatocellularcarcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Histopathology. 2018 Sep;73(3):369-385.

Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. Cancer 1954; 7:462-503.

International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis for early hepatocellular carcinoma: a report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Hepatology 2009; 49:658-64.

Kakar S, Shi C, Fitzgibbons PL, Frankel WL, Krasinskas AM,Mino-Kenudson M, Pawlik T, Vauthey JN, Washington, MK . Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Hepatocellular Carcinoma. June 2017. Disponível em https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates. Acessado em 24 de julho de 2019.

Kojiro M. Pathology of hepatocellular carcinoma. Oxford: Blackwell Publishing, 2006.

Martins-Filho SN, Paiva C, Azevedo RS, Alves VAF. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review of Literature. Front Med (Lausanne). 2017 Nov 10;4:193. doi: 10.3389/fmed.2017.00193.

Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2009; 137:850-5.

Rodríquez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. Ann Surg Oncol 2013;20: 325-39.

Salomao M, Remotti H, Vaughan R, Siegel AB, Lefkowitch JH, Moreira RK. The steatohepatitic variant of hepatocellular carcinoma and its association with underlying steatohepatitis. Human Pathology 2012; 43:737-46.

Triviño T, Abid SCV.Anatomia cirúrgica do fígado. ActaCirBras2003;18: 407-14.

Theise ND, Curado MP, Franceschi S, Hytoroglou P et al. Hepatocellular carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC, 2010.

Van Malenstein HV, Komuta M, Verslype C, Vandecaveye V, Van Calster B, Topal B et al. Histology obtained by needle biopsy gives additional information on the prognosis of hepatocellular carcinoma. Hepatology Res 2012; 42:990-8.

WHO Classification of Tumor Editorial Board : Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts , in WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1- Digestive System Tumours – pg 215-264

Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern III TJ, Bass NM, Feng S et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. Hepatology 2008; 48:819-27.

CAPÍTULO 9

FÍGADO E VIAS BILIARES NEOPLASIAS DA VESÍCULA BILIAR

Luiz Antônio Rodrigues de Freitas

Ricardo Artigiani Neto

Introdução

O presente protocolo deve ser utilizado em carcinomas invasivas da vesícula biliar e também nos localizados no ducto cístico.

Código de topografia

C23 Neoplasia maligna da vesícula biliar

C24.4 Neoplasia maligna de ducto cístico

I. Identificação

II.Resumo clínico

Não há manifestações clínicas específicas. Algumas condições estão associada a risco

- ☐ Litíase
- ☐ Colangite esclerosante primária
- ☐ Junção pancreatobiliar anômala (do colédoco com o ducto pancreático principal (Wirsung) acima do esfíncter de Oddi)

III. Exame macroscópico

III.1 Procedimento cirúrgico

- ☐ Colecistectomia simples:
- ☐ Cirurgia aberta
- ☐ Laparoscópica
- ☐ Colecistectomia radical (com hepatectomia e linfadenectomia)
- ☐ Outro (especificar): _____
- ☐ Não especificado

III.2 Condição do material (vesícula biliar)

- ☐ Enviada aberta
- ☐ Fechada
- ☐ Enviada fragmentada
- ☐ Outra (especificar)

III.3 Cálculos

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes

III.4 Localização do tumor (Figura 1)

Em relação à topografia da vesícula biliar:

- ☐ Fundo
- ☐ Corpo
- ☐ Colo da vesícula
- ☐ Ducto cístico
- ☐ Não pode ser determinada

Em relação à face da vesícula biliar:

- ☐ Face hepática
- ☐ Face peritoneal

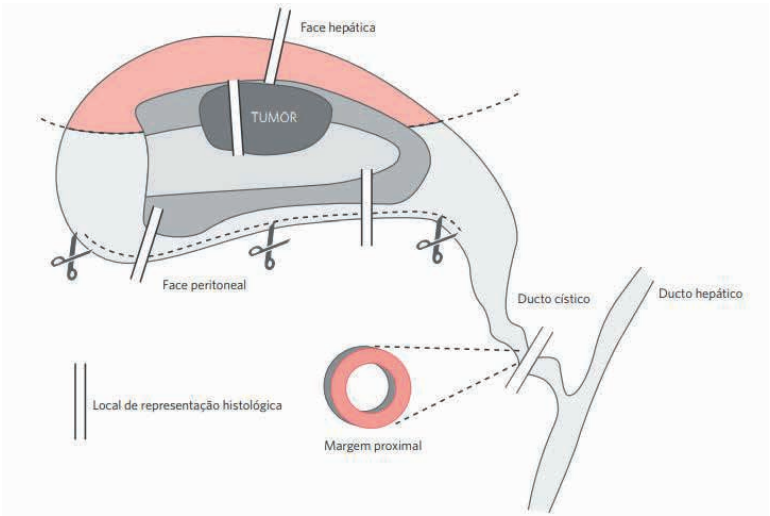


Figura 1 Localização do tumor na vesícula biliar.

III.5 Aspecto do tumor

- ☐ Plano
- ☐ Infiltrativo difuso
- ☐ Exofítico
- ☐ Outra (especificar) _____

III.6 Tamanho do tumor

Medidas do tumor: ___ x ___x___ (cm):

- ☐ Não pode ser determinado

III.7 Extensão macroscópica do tumor

- ☐ Limitado à parede
- ☐ Invasivo na superfície serosa
- ☐ Invasivo na superfície hepática
- ☐ Infiltração do fígado
- ☐ Outras:

IV. Exame microscópico

IV.1 Tipo histológico (segundo OMS, 2018)

- ☐ Adenocarcinoma SOE
- ☐ Adenocarcinoma, tipo biliar
- ☐ Adenocarcinoma, tipo intestinal
- ☐ Adenocarcinoma de células claras, SOE
- ☐ Adenocarcinoma mucinosa
- ☐ Neoplasia mucinosa cística com carcinoma invasivo associado
- ☐ Carcinoma de células pouco coesas
- ☐ Neoplasia papilar intracística com carcinoma invasivo associado
- ☐ Carcinoma escamocelular, SOE
- ☐ Carcinoma indiferenciado, SOE
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Tumores neuroendócrinos, SOE
- ☐ Tumor neuroendócrino, grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino, grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino, grau 3
- ☐ Carcinoma neuroendócrino, SOE
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células

Carcinoma neuroendócrino de pequenas células

- ☐ Neoplasia mista neuroendócrina – não neuroendócrina (MINEN)

IV.2 Graduação histológica

- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ Outro: _____

IV.3 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Sem evidências de tumor (T0)
- ☐ Invade a lâmina própria (T1a)
- ☐ Invade a camada muscular (T1b)
- ☐ Invade o tecido conjuntivo peri-muscular na face do peritônio, sem comprometer a serosa (T2a)
- ☐ Invade o tecido conjuntivo peri-muscular na face hepática da vesícula biliar, sem comprometer o fígado (T2b)
- ☐ Invade o peritônio visceral comprometendo a serosa e/ou diretamente o fígado e/ou um órgão ou estrutura adjacente como estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento ou ductos biliares extra-hepáticos (T3)
- ☐ Invade veia porta principal ou artéria hepática, ou invade dois ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas (T4)
- ☐ Não pode ser avaliada

IV.4 Margens cirúrgicas

– Margem do ducto cístico:

- ☐ Não comprometida por neoplasia invasiva nem in situ

_ Distância da neoplasia da margem ___ (mm)

- ☐ Comprometida por neoplasia invasiva
- ☐ Comprometida por neoplasia intra-epitelial biliar de alto grau
- ☐ Não é possível avaliar

– Margem do fígado:

- ☐ Não comprometida por neoplasia invasiva

_ Distância da neoplasia da margem ___ (mm)

- ☐ Comprometida por neoplasia invasiva
- ☐ Não é possível avaliar

– Margem peritoneal:

- ☐ Não comprometida por neoplasia invasiva

_ Distância da neoplasia da margem ___ (mm)

- ☐ Comprometida por neoplasia invasiva
- ☐ Não é possível avaliar

IV.5 Invasão vascular

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente

IV.6 Invasão perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente

IV.7 Linfonodos regionais

- ☐ Não submetidos a avaliação ou não encontrados
- ☐ Ausência de metástases (N0)
- ☐ Presença de metástases
- ☐ Metástases em linfonodos regionais (hilo hepático: linfonodos ao longo de ducto cístico, colédoco, artéria hepática e veia porta (N1)

– Número de linfonodos examinados ____

– Número de linfonodos comprometidos por metástases

IV.8 Achados patológicos adicionais

Inflamação:

- ☐ Ausente
- ☐ Colecistite aguda
- ☐ Colecistite crônica
- ☐ Colecistite hialinizante com calcificação focal (porcelana incompleta)
- ☐ Colecistite hialinizante com calcificação difusa (porcelana completa)

Colelitíase:

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Neoplasia intra-epitelial biliar:

- ☐ Baixo grau
- ☐ Alto grau
- ☐ Ausente

Adenoma

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Metaplasia Intestinal

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Colangite esclerosante primária

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

V. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de colecistectomia aberta: adenocarcinoma, tipo biliar, bem diferenciado, invasivo, localizado na face hepática da vesícula biliar, comprometendo toda a espessura da parede até o tecido hepático. O tumor mede 3 x 2 cm e tem padrão de crescimento exofítico e ulcerado. Está localizado a 4 cm da margem cirúrgica do ducto cístico e 2 cm da margem cirúrgica hepática. Apresenta êmbolos neoplásicos intravasculares e infiltração perineural multifocal. O epitélio adjacente exibe carcinoma in situ e displasia epitelial de alto grau.

Margem cirúrgica do ducto cístico a 4 cm da neoplasia está livre de comprometimento neoplásico.

Margem cirúrgica hepática livre de comprometimento neoplásico.

Outros achados: colecistite crônica calculosa com cálculos de colesterol.

Linfonodos do ducto cístico: presença de metástases em todos os dois linfonodos dissecados (2/2).

Estadiamento patológico (TNM, 2010): pT3, pN1.

VI. Comentários

VI.1 Estadiamento patológico (pTNM)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma in situ
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria ou a camada muscular
- ☐ pT1a – O tumor invade a lâmina própria
- ☐ pT1b – O tumor invade a camada muscular

- ☐ pT2 – O tumor invade o tecido conjuntivo peri-muscular, mas sem invasão além da serosa ou do fígado
- ☐ pT2a – O tumor invade o tecido conjuntivo peri-muscular na face do peritônio, sem extensão para a serosa
- ☐ pT2b – O tumor invade o tecido conjuntivo peri-muscular na face do fígado, mas não se estende ao fígado
- ☐ pT3 – O tumor perfura a serosa (peritônio visceral) e/ou diretamente invade o fígado e/ou um outro órgão adjacente ou estrutura, como estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento ou ductos biliares extra-hepáticos
- ☐ pT4 – O tumor invade a veia porta principal ou a artéria hepática, ou múltiplos órgãos e estruturas extra-hepáticas

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Presença de metástases em linfonodos 1-3 linfonodos regionais
- ☐ pN2 – Presença de metástases em linfonodos 4 ou mais linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ Não aplicável
- ☐ pM1 – Metástases a distância

Tabela 1 Estadiamento anatômico/grupos prognósticos das neoplasias da vesícula biliar.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0, N1	M0
IVB	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

VII. Considerações gerais

VII.1 Tipos macroscópicos

Os carcinomas de vias biliares extra-hepáticas podem ser classificados em três tipos macroscópicos: (1) tipo formador de massa: é o tipo mais frequente nos adenocarcinomas intra-hepáticos, mas raramente são vistos nos tumores da vesícula biliar; ; (2) tipo infiltrativo: o tumor infiltra-se difusamente ao longo da parede da vesícula biliar, onde aparem mal definidos e pouco. Mais de 60% dos tumores de vesícula biliar ocorrem no fundo, cerca de 30% no fundo e menos de 10% no colo da vesícula; (3) tipo exofítico: é um tipo mais raro que origina-se em neoplasia papilar intracolecística. Os tumores de vesícula biliar são difíceis de diferenciar no exame macroscópico de colecistite crônica.

VII.2 Tipos histológicos

Os tipos histológicos correspondem aos recomendados pela OMS (2019). A variante biliar é a mais frequente. Em relação ao prognóstico, os tumores papilares e os adenocarcinomas SOE, tipos intestinal e mucinoso, formam um grupo intermediário, enquanto os tumores com células em anel de sinete, sarcomatoide e de células claras têm comportamento mais agressivo. Em geral, vários subtipos se apresentam num mesmo tumor. O encontro de formas puras da variante células claras ou de células pouco coesas do tipo anel de sinete deve levantar a possibilidade de metástase ou infiltração de tumor de outros sítios primários (rim e estômago, respectivamente). Mesmo tipos intestinais puros merecem investigação de comprometimento vesical por adenocarcinoma de cólon.

VII.3 Graduação histológica

Os critérios para estabelecer os graus de diferenciação histológica dependem dos tipos histológicos. Quando os tumores são adenocarcinomas do tipo intestinal, podem ser adotados os critérios sugeridos para adenocarcinomas SOE proposto para tumores de cólon e reto pela OMS (2018). O grau nuclear e a arquitetura são levados em consideração nos outros adenocarcinomas. Os carcinomas escamocelulares são classificados segundo os critérios adotados em outros órgãos e tecidos (Broders, 1932). A graduação deve levar sempre em consideração a área menos diferenciada da neoplasia

VII.4 Extensão da infiltração do tumor

A extensão da neoplasia (o quanto invade a parede dos vesícula biliar) é um fator prognóstico relevante. A diferença de recidiva entre tumores classificados como T1 e T2 é significativa. Há dados da literatura sugerindo diferenças prognósticas entre tumores classificados com T2a e T2b. O T2b parece ter pior prognóstico. Quando ambas as faces da vesícula estão comprometidas, o tumor deve ser classificado com T2B. O comprometimento de seios de Rokitansky-Aschoff pelo tumor é considerado um fator prognóstico desfavorável independente. O encontro de Tis, correntemente denominada com neoplasia intra-epitelial biliar de alto grau, requer representação extensa da vesícula biliar no exame microscópico para afastar a possibilidade de uma neoplasia invasiva.

VII.5 Margens cirúrgicas

O comprometimento de margem é um fator relevante em recidivas e na sobrevida geral. Com frequência, os tumores são multicêntricos e se associam a carcinomas in situ de grande extensão.

VII.6 Infiltração perineural

Os dados sobre o significado prognóstico de invasão perineural são contraditórios. Há referência à relação prognóstica com invasão perineural extramural ou do plexo nervoso pancreático.

VII.7 Comprometimento de linfonodos

Há diferenças significativas de sobrevida quando não há comprometimento de linfonodos, quando 1 a 3 linfonodos estão comprometidos ou quando 4 ou mais linfonodos têm metástases.

VII.8 Avaliação Imunofenotipica

Os adenocarcinomas de vias biliares em geral são para citoqueratina 7, antígeno carcinoembrionário (CEA) e antígeno de membrana epitelial (EMA) positivos. São também positivos para citoqueratinas de alto peso molecular (p. ex., as marcadas pelo clone 34betaE12), o que pode ser útil para diferenciação com metástases do trato digestivo ou ginecológico. Além disso, muitos dos adenocarcinomas de vias biliares extra-hepáticas, incluindo a vesícula biliar, são positivos para MUC2 e para MUC5AC e quase todos são positivos para MUC1.

VII.9 Patologia molecular

Há poucos estudos moleculares e as alterações mais frequentemente descritas em adenocarcinomas de vias biliares extra-hepáticas incluem os genes KRAS, TP53, CDKN2A/B, ARID1A e PIK3CA. As alterações mais comuns nos tumores intra-hepáticos (IDH1, BAP1 e FGFR2) são raras nas neoplasias extra-hepáticas. Das alterações genéticas suscetíveis a terapias alvo-específicas, a mais frequente é a amplificação do ERBB2. Na sequência de progressão de displasia para carcinoma aumenta a frequência de mutações m CTNNB1 (beta-catenina). A frequência de casos com instabilidade de microssatélites é baixa, mas estudos preliminares com imunoterapia são suficientemente promissores para alguns oncologistas requisitarem a realização do teste. Em conclusão, com em tumores de outas localizações nas vias biliares, não há nenhuma recomendação formal para realização de testes moleculares.

Bibliografia

Adsay V, Saka B, Basturk O, Roa JC. Criteria for pathologic sampling of gallbladder specimens. *Am J Clin Pathol.* 2013;140(2):278-280.

Albores-Saavedra J, Shukla D, Carrick K, Henson DE. In situ and invasive adenocarcinomas of the gallbladder extending into or arising from Rokitansky-Aschoff sinuses: a clinicopathologic study of 49 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(5):621-628

Aloia TA, Járufe N, Javle M, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement. HPB (Oxford). 2015;17(8):681-690.

Amin, M.B; Greene, F.L.; Byrd, D.R.; Brookland, R. K.; Washington, M.K.; Compton, C.C (Editores): AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, New York: Springer, 2018.

Balachandran P, Agarwal S, Krishani N, Pandey CM, Kumar A, Sikora SS et al. Predictors of long term survival in patients with gallbladder cancer. J Gastrointest Surg 2006; 10(6):848-54.

De la Cruz J, Hidalgo LA, Feliu J, Muñiz R, Del Bas M, Suñol X. Estadio tumoral, factores pronósticos, histológicos y de supervivencia en adenocarcinoma de vesícula biliar. Rev Españ Cirugía 2005; 77:18-21.

Kakar, S; Shi, C; N. Adsay, V; Fitzgibbons, P.L. MD; Frankel, W. I ; Krasinskas, A.M.; Pawlik, T.; Vauthey, J-N.; Washington,M.K: Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Gallbladder. In https://webapps.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Gallbladder_13protocol_3102.pdf

Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, Berger MF, Zehir A, Capanu M, Kemeny NE,O'Reilly EM, El-Dika I, Jarnagin WR, Harding JJ, D'Angelica MI, Cercek A,Hechtman JF, Solit DB, Schultz N, Hyman DM, Klimstra DS, Saltz LB, Abou-Alfa GK. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. Clin Cancer Res. 2018;24(17):4154-4161.

Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncology 2003; 4:167-76.

Roa,JC.; Adsay, NV.; Arola, J.; Tsui, WM.; Zen, Y: Carcinoma of the gallbladder. In: Nagtegaal, I; Odze, R.; Klimstra, D.; Paradis, V.; Rugge, M.; Schirmacher, P.; Carneiro, F.; Cree, I: WHO Classification of tumours of the digestive system (5ª.ed). Geneva: WHO, 2019.

Roa JC, Tapia O, Manterola C, et al. Early gallbladder carcinoma has a favorable

outcome but Rokitansky-Aschoff sinus involvement is an adverse prognostic factor

Virchow Arch. 2013;463(5):651-61.

Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in t2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Ann Surg.* 2015;261(4):733-739

Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumor. Nature Rev Cancer 2004; 4:695-706.

CAPÍTULO 10

FÍGADO E VIAS BILIARES TUMORES DE DUCTOS BILIARES EXTRA-HEPÁTICOS

Evandro Sobroza de Mello e Luiz Antônio Rodrigues de Freitas

Códigos de topografia

C24 Neoplasia maligna de outras partes, e de partes não especificadas das vias biliares

C24.0 Vias biliares extra-hepáticas
C24.1 Ampola de Vater
C24.8 Lesão invasiva das vias biliares
C24.9 Via biliar, não especificada

Introdução

O presente protocolo pode ser utilizado em carcinomas das vias biliares peri-hilares e de ductos biliares extra-hepáticos distais. Tumores com localização proximal em relação à junção do ducto cístico com o ducto hepático comum e externos ao fígado são denominados tumores peri-hilares. Tumores que comprometem simultaneamente os ductos biliares peri-hilares e os ductos biliares intra-hepáticos são considerados tumores combinados intra-hepáticos e peri-hilares. Tumores que se localizam entre a junção do ducto cístico com o hepático comum e a ampola de Vater são designados tumores do colédoco ou de ductos biliares extra-hepáticos distais. Tumores localizados no ducto cístico são agrupados aos tumores da vesícula biliar para fins de estadiamento e são considerados no Capítulo 44 – Neoplasias da vesícula biliar.

I. Identificação do paciente

II. Resumo clínico

II.1 Informações clínicas relevantes

- ☐ Colite ulcerativa
- ☐ Doença de Crohn
- ☐ Colangite esclerosante primária
- ☐ Anomalia na junção colédoco-pancreática
- ☐ Cisto de colédoco
- ☐ Complexo de von Meyenburg
- ☐ Outras doenças de mal formação de placa ductal
- ☐ Litíase biliar
- ☐ Outras (especificar) _____

II.2 Estudos radiológicos

Informações relevantes (dilatações, estenoses, cistos, anomalias na junção colédoco-pancreática) _____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Cirurgia de Whipple (duodenopancreatectomia)
- ☐ Ressecção de segmento de ducto biliar
- ☐ Ressecção hilar e hepática
- ☐ Ressecção de cisto de colédoco
- ☐ Outro (especificar) _____

IV. Avaliação macroscópica

IV.1 Estruturas incluídas no espécime cirúrgico (ver Comentário VIII.1)

- ☐ Fígado (especificar) _____
- ☐ Ducto hepático direito
- ☐ Ducto hepático esquerdo
- ☐ Junção entre os ductos hepáticos direito e esquerdo
- ☐ Ducto hepático comum
- ☐ Ducto cístico
- ☐ Vesícula biliar
- ☐ Colédoco
- ☐ Pâncreas (especificar) _____
- ☐ Duodeno (especificar) _____
- ☐ Estômago (especificar) _____
- ☐ Outros órgãos (especificar) _____

IV.2 Padrão macroscópico (ver Comentário VIII.2)

- ☐ Formador de massa (nodular)
- ☐ Infiltrativo periductal
- ☐ Predominantemente intraductal (polipoide)
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.3 Tamanho do tumor ___ x ___ x ___ cm

- ☐ Não pode ser avaliado

V. Avaliação microscópica

V.1 Tipo histológico (ver Comentário VIII.3)

- ☐ Neoplasia intraductal papilar de alto grau
- ☐ Neoplasia intraepitelial biliar de alto grau
- ☐ Adenocarcinoma (SOE)
- ☐ Adenocarcinoma tipo biliar
- ☐ Adenocarcinoma tipo gástrico foveolar
- ☐ Adenocarcinoma tipo intestinal
- ☐ Adenocarcinoma mucinoso
- ☐ Adenocarcinoma de células claras
- ☐ Adenocarcinoma de células em anel de sinete
- ☐ Carcinoma escamocelular

- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Neoplasia mucinosa cística com carcinoma invasivo associado
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Carcinoma neuroendócrino, tipo de grandes células
- ☐ Carcinoma neuroendócrino, tipo de pequenas células
- ☐ Carcinoma adenoneuroendócrino
- ☐ Carcinossarcoma

V.2 Grau de diferenciação histológico (ver Comentário VIII.4)

- ☐ Não determinado
- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
- ☐ Grau 4 – Indiferenciado

V.3 Extensão da infiltração do tumor (ver Comentário VIII.3)

V.3.1 Tumor peri-hilar

- ☐ Carcinoma in situ
- ☐ Tumor limitado à parede do ducto biliar
- ☐ Tumor além do ducto biliar infiltrando tecido adiposo circunjacente
- ☐ O tumor invade o parênquima hepático adjacente
- ☐ O tumor invade o ramo unilateral da veia porta
- ☐ O tumor invade o ramo unilateral da artéria hepática
- ☐ O tumor invade a veia porta principal ou seus ramos bilaterais
- ☐ O tumor invade a artéria hepática comum
- ☐ O tumor invade ramos biliares de segunda ordem bilaterais
- ☐ O tumor invade ramo biliar de segunda ordem unilateral com envolvimento de veia porta ou artéria hepática contralateral

V.3.2 Tumor em colédoco (ducto biliar distal)

- ☐ Carcinoma in situ
- ☐ Tumor limitado à parede do ducto biliar
- ☐ O tumor invade além do ducto até o tecido adiposo circunjacente
- ☐ O tumor invade órgãos adjacentes (vesícula biliar, fígado, pâncreas, duodeno ou outros) _____ (especificar)
- ☐ O tumor invade o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior

V.3.2.1

Profundidade da extensão do tumor

- ☐ **Sem invasão (neoplasia in situ)**
- ☐ **Tumor invade <5mm**
- ☐ **Tumor invade 5-12mm**
- ☐ **Tumor invade >12mm**

V.4 Margens cirúrgicas (ver Comentário VIII.6)

V.4.1 Para ressecções segmentares de tumores peri-hilares ou de colédoco

- ☐ Não avaliáveis
- ☐ Margens cirúrgicas livres de neoplasia
- ☐ Menor distância da margem livre ____ mm (especificar margem do colédoco, ducto hepático comum, ducto hepático direito, ducto hepático esquerdo, margem do colédoco proximal ou distal, outra não especificada) _____
- ☐ Margem comprometida por neoplasia in situ (especificar a margem do colédoco, ducto hepático comum, ducto hepático direito, ducto hepático esquerdo, margem do colédoco proximal ou distal, outra não especificada) _____

☐ Margem comprometida por neoplasia invasiva (especificar margem do colédoco, ducto hepático comum, ducto hepático direito, ducto hepático esquerdo, outra margem do colédoco proximal ou distal não especificada) _____
☐ Margem radial livre _____mm (especificar margem do colédoco, ducto hepático comum, ducto hepático direito, ducto hepático esquerdo, margem do colédoco proximal ou distal, outra não especificada) _____
☐ Margem radial comprometida (especificar margem do colédoco, ducto hepático comum, ducto hepático direito, ducto hepático esquerdo ou margem do colédoco) _____

V.4.2 Para ressecções de tumores hilares com hepatectomia parcial

Além da avaliação descrita em V.4.1

Margem do fígado:

☐ Não avaliável
☐ Margem livre da neoplasia. A neoplasia dista da margem ___mm

V.4.2 Tumores de colédoco, ressecção pancreatoduodenal

Além da avaliação descrita em V.4.1

☐ Não avaliáveis
☐ Margens cirúrgicas livres de neoplasia
☐ Menor distância da margem livre ____ mm (especificar a margem) _____
☐ Margem comprometida por neoplasia in situ (especificar a margem, colédoco e/ou pancreática) _____
☐ Margem comprometida por neoplasia invasiva (especificar margem, colédoco, gástrica ou duodenal, duodeno distal, processo uncinado do pâncreas) _____

V.5 Invasão vascular angiolinfática

☐ Não detectada
☐ Presente

V.6 Infiltração perineural (ver Comentário VIII.7)

☐ Não detectada
☐ Presente

V.7 Avaliação dos linfonodos (ver Comentário VIII.8)

☐ Quantidade de linfonodos avaliados _____
☐ Quantidade de linfonodos comprometidos pela neoplasia _____

V.8 Presença de doença de base

☐ Colangite crônica, SOE
☐ Litíase intra-hepática
☐ Colangite esclerosante primária
☐ Doenças de malformação de placa ductal
☐ Hamartomas biliares (complexos de von Meyenburg)
☐ Doença/síndrome de Caroli
☐ Cistos hepáticos (caracterizar) _____
☐ Doença policística
☐ Cirrose (especificar o padrão/doença de base) _____
☐ Outras (especificar) _____

V.9 Presença de lesão pré-neoplásica

- ☐ Neoplasia intraepitelial biliar (BilIN-1, BilIN-2 ou BilIN-3)
- ☐ Neoplasia papilífera intraductal
- ☐ Tipo pancreatobiliar
- ☐ Tipo intestinal
- ☐ Tipo oncocítico
- ☐ Tipo gástrico

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de pancreatoduodenectomia com: adenocarcinoma de tipo intestinal, moderadamente diferenciado de colédoco, padrão infiltrativo periductal, comprometendo toda a espessura do ducto e estendendo-se ao tecido adiposo periductal.

Tamanho do tumor: 1 x 0,5 x 0,4 cm.

Margens cirúrgicas: livres de neoplasia invasiva com menor distância do tumor de 1,5 cm.

Margem do ducto hepático comum comprometida por neoplasia in situ.

Infiltrações vasculares e perineural: não detectadas.

Metástase para seis de oito linfonodos examinados. TNM: pT2a pN1 pMx.

VII. Classificação TNM dos carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos

VII.1 Carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos peri-hilares (Tabela 1)

T – Tumor primário

- ☐ pTx – Tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Sem evidências de tumor
- ☐ pTis – Carcinoma in situ (neoplasia intraepitelial biliar de alto grau ou neoplasia papilar intraductal de alto grau)
- ☐ pT1 – Tumor confinado ao ducto biliar com extensão até a camada muscular ou até o tecido fibroso
- ☐ pT2 – Tumor invade além da parede do ducto biliar, comprometendo o tecido adiposo circunjacente, ou o fígado adjacente até o tecido adiposo circunjacente
- ☐ pT2b – O tumor invade o fígado adjacente
- ☐ pT3 – O tumor invade ramos unilaterais da veia porta ou da artéria hepática
- ☐ pT4 – O tumor invade a veia porta principal ou seus ramos bilateralmente; ou a artéria hepática comum; ou os ductos biliares de segunda ordem de um lado com envolvimento contralateral da veia porta ou da artéria hepática

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Linfonodos regionais livres de metástases
- ☐ pN1 – Um a três linfonodos regionais comprometidos (linfondos do hilo, ducto cístico, colédoco, artéria hepática, pancreatoduodenal posterior e veia porta)pN2 –
- ☐ pN2 – Quatro ou mais linfonodos regionais comprometidos

M – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Sem metástases a distância
- ☐ pM1 – Com metástases a distância

– se possível, especificar local

Tabela 1 Estadiamento dos carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos peri-hilares.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a ou T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Qualquer T	N1	M0
IVA	Qualquer T	N2	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

VII.2 Carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos distais (Tabela 2)

T – Tumor primário

- ☐ pTx – Tumor primário não avaliável
- ☐ pTis – Carcinoma in situ (neoplasia intraepitelial biliar de alto)
- ☐ pT1 – Tumor invade a parede em profundidade menor que 5mm pT2 – Tumor invade a parede em profundidade entre 5-12 mm
- ☐ pT3 – Tumor invade a parede em profundidade maior que 12 mm
- ☐ pT4 – O tumor invade o tronco celíaco, a artéria mesentérica superior e/ou a artéria hepática comum

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Linfonodos regionais livres de metástases
- ☐ pN1 – Um a três linfonodos regionais com metástases
- ☐ pN2 – Quatro ou mais linfonodos regionais com metástase

M – Metástases a distância

- ☐ pM1 – Com metástases a distância, especificar o local , se possível _____

Tabela 2 Estadiamento dos carcinomas de ductos biliares extra-hepáticos distais.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0 ou
	T1	N1	M0

Estádio	T	N	M
IIB	T3	N0	M0 ou
	T2 ou T3	N1	M0
IIIA	T1, T2, T3	N2	M0
IIIB	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Comentários

VIII.1 Anatomia da via biliar extra-hepática

As informações quanto as estruturas incluídas no espécime cirúrgico devem ser fornecidas pelo cirurgião integrada com a avaliação macroscópica. Um esquema básico da anatomia das vias biliares extra-hepáticas pode ser visto na Figura 1.

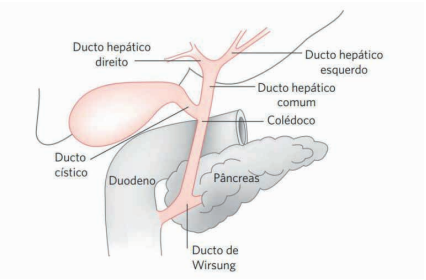


Figura 1 Anatomia das vias biliares extra-hepáticas.

VIII.2 Tipos macroscópicos

Os carcinomas de vias biliares extra-hepáticas podem ser classificados em três tipos macroscópicos: (1) tipo formador de massa: é o tipo mais frequente nos colangiocarcinomas intra-hepáticos, mas ocasionalmente pode ser visto nos tumores extra-hepáticos; ; (2) tipo infiltrativo periductal: o tumor infiltra-se difusamente ao longo da parede do segmento de ducto biliar acometido; (3) tipo intraductal: é um tipo mais raro em nosso meio, em que a lesão cresce sob a forma de um pólipo para o interior do ducto, podendo ser infiltrativa em sua base de implantação.

VIII.3 Tipos histológicos

Os tipos histológicos correspondem aos recomendados pela OMS (2010). Em relação ao prognóstico, os tumores papilares e os adenocarcinomas SOE, tipos intestinal e mucinoso, formam um grupo intermediário, enquanto os tumores com células em anel de sinete, sarcomatoide e de células claras têm comportamento mais agressivo.

VIII.4 Graduação histológica

Os critérios para estabelecer os graus de diferenciação histológica dependem dos tipos histológicos. Quando os tumores são adenocarcinomas do tipo intestinal, podem ser adotados os critérios sugeridos para adenocarcinomas SOE proposto para tumores de cólon e reto pela OMS (2010). O grau nuclear e a arquitetura são levados em consideração nos outros adenocarcinomas. Os carcinomas escamocelulares são classificados segundo os critérios adotados em outros órgãos e tecidos (Broders, 1932). A gradução deve levar em consideração a área menos diferenciada da neoplasia

VIII.5 Extensão da infiltração do tumor

A extensão da neoplasia (o quanto invade a parede dos ductos biliares) é um fator prognóstico relevante. A diferença de recidiva entre tumores classificados como T1 e T2 é significativa. Considera-se extensão além do ducto biliar quando há infiltração do tecido adiposo adjacente. Tumores precoces são aqueles limitados à parede dos ductos e são frequentemente polipoides.

VIII.6 Margens cirúrgicas

O comprometimento de margem é um fator relevante em recidivas e na sobrevida geral. Com frequência, os tumores são multicêntricos e se associam a carcinomas in situ de grande extensão.

VIII.7 Infiltração perineural

Os dados sobre o significado prognóstico de invasão perineural são contraditórios. Há referência à relação prognóstica com invasão perineural extramural ou do plexo nervoso pancreático.

VIII.8 Comprometimento de linfonodos

Há diferenças significativas de sobrevida quando não há comprometimento de linfonodos, quando 1 a 3 linfonodos estão comprometidos ou quando 4 ou mais linfonodos têm metástases.

VIII.9 Imunofenótipo

Os adenocarcinomas de via biliar são classicamente positivos para citoqueratina 7, antígeno carcinoembrionário (CEA) e antígeno de membrana epitelial (EMA). Também é bem conhecida a positividade para citoqueratinas de alto peso molecular (p. ex., as marcadas pelo clone 34betaE12), como outros adenocarcinomas de padrão ductal, o que pode ser útil para diferenciação com metástases do trato digestivo ou ginecológico, por exemplo. Além disso, muitos dos colangiocarcinomas de vias biliares extra-hepáticas são positivos para MUC2 e para MUC5AC, em contraste com os intra-hepáticos e quase todos são positivos para MUC1.

VIII.10 Patologia molecular

O número de estudos publicados ainda é pequeno, mas as alterações moleculares mais frequentemente descritas em colangiocarcinomas extra-hepáticos são vistas nos genes KRAS, P53, CDKN2A/B, SMAD4 and STK1. As alterações que são mais comumente vistas nos tumores intra-hepáticos (IDH1, BAP1 e FGFR2) são raras nas neoplasias extra-hepáticas. Das alterações genéticas suscetíveis a terapias alvo-específicas, a mais frequente é a amplificação do HER-2 (3-8% na maior parte dos estudos), mas casos isolados com alterações no PIK3CA, MET, BRAF e NTRK também foram relatados. A frequência de casos com instabilidade de microssatélites é baixa, mas estudos preliminares com imunoterapia são suficientemente promissores para alguns oncologistas requisitarem a realização do teste. Em conclusão, ainda não há nenhuma recomendação formal para realização de testes moleculares em casos de rotina, mas os laboratórios são ocasionalmente solicitados para realização de exames específicos ou de painéis de genes em casos de neoplasia avançada, em que a abordagem terapêutica convencional já não tenha funcionado.

IX.Bibliografia

Albores-Saavedra J, Adsay NV, Crawford JM, Tsui WMS et al. Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumors of the digestive system. 4. ed. Lyon: IARC, 2010.

Albores-Saavedra J, Murakata L, Krueger JE, Henson DE. Noninvasive and minimally invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts. Cancer 2000; 89:508-15.

American Joint Committee on Cancer. Perhilar Bilue Duct. In: *AJCC Cancer StagingManual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 311-316.

American Joint Committee on Cancer. Distal Bile Duct. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 317-325.

Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 1932; 99:1670-4.

Cha JM, Kim MH, Leey SK, Seo DW, Lee SS, Lee JH et al. Clinicopathological review of 61 patients with early bile duct cancer. Clinical Oncol 2006; 18, 669-77.

Chung YJ, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Kim DH. Prognostic factors following surgical resection of distal bile duct cancer. *J Korean Surg Soc*. 2013;85(5):212-218.

DeOliveria ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann Surg 2007; 245:755-62.

Fava G, Lorenzini I. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. Int J Hepatol 2012; 2012:630543.

Hong SM, Cho H, Lee J, Ro JY. The number of metastatic lymph nodes in extrahepatic bile duct carcinoma as a prognostic factor. Am J Surg Pathol 2005; 29:1177-83.

Hong SM, Cho H, Moskalu CA, Yu E. Measurement of the invasion depth of extrahepatic bile duct carcinoma: an alternative method overcoming the current t classification problems of the AJCC staging system. Am J Surg Pathol 2007; 31:199-206.

Hong SM, Kim HJ, Pi DY, Jo D, Cho HJ, Yu E et al. Analysis of extrahepatic bile duct carcinomas according to the new american joint committee on cancer staging system focused on tumor classification problems in 222 patients. Cancer 2005; 104(4):802-10.

Jarnagin WR. Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. Semin Surg Oncol 2000; 19:156-76.

Kakar, S; Shi, C; Berlin, J; Fitzgibbons, D.K.P. ; Frankel, W.L. ; Krasinskas, A. M.; Mino-Kenudson, M; Pawlik, T.; Vauthey, J.N; Washington, M. K . Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Carcinoma of the Distal Extrahepatic Bile Ducts. College of American Patologists: https://documents.cap.org/protocols/cp-distal-extrahepatic-bile-ducts-2017-v4000.pdf

Kakar, S; Shi, C; Berlin, J; Fitzgibbons, D.K.P. ; Frankel, W.L. ; Krasinskas, A. M.; Mino-Kenudson, M; Pawlik, T.; Vauthey, J.N; Washington, M. K. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Perihilar Bile Ducts. College of American Patologists. https://documents.cap.org/protocols/cp-perihilar-bileducts-17protocol-4001 (1)

Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology 2011; 54(1):173-84.

Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, Berger MF, Zehir A, Capanu M, Kemeny NE,O'Reilly EM, El-Dika I, Jarnagin WR, Harding JJ, D'Angelica MI, Cercek A,Hechtman JF, Solit DB, Schultz N, Hyman DM, Klimstra DS, Saltz LB, Abou-Alfa GK. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. Clin Cancer Res. 2018;24(17):4154-4161.

Wellner UF, Shen Y, Keck T, Jin W, Xu Z. The .survival outcome and prognostic factors for distal cholangiocarcinoma following surgical resection: a meta-analysis for the 5-year survival. Surg Today. 2017, 47(3):271-279.

Winkelmann R, Schneider M, Hartmann S, Schnitzbauer AA, Zeuzem S,Peveling-Oberhag J, Hansmann ML, Walter D. Microsatellite Instability Occurs Rarely in Patients with Cholangiocarcinoma: A Retrospective Study from a German Tertiary Care Hospital. Int J Mol Sci. 2018;19(5):1421.

Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. Mod Pathol 2007; 20(6):701-9.

Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H, Kasashima S et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Hepatology 2006; 44(5):1333-43.

CAPÍTULO 11

HEMATOPATOLOGIA – BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA

Andréa Rodrigues Cordovil Pires

Códigos de topografia

Códigos CID-O (ver listagem de diagnósticos, item VI)

I. Identificação e resumo clínico

1.1 Amostra

- ☐ Medula óssea – biópsia
- ☐ Medula óssea – coágulo

1.2 Sítio de coleta

- ☐ Crista ilíaca posterior
  - ☐ Direita
  - ☐ Esquerda
  - ☐ Bilateral
- ☐ Esterno
- ☐ Crista ilíaca anterior
- ☐ Outro (especificar): _____
- ☐ Não referido

II. Dados clínicos relevantes

2.1 Motivo da biópsia

- ☐ Bicitopenia / pancitopenia
- ☐ Suspeita de mielodisplasia
- ☐ Suspeita de leucemia aguda
- ☐ Suspeita de neoplasia mieloproliferativa
- ☐ Suspeita mieloma múltiplo
- ☐ Estadiamento de: _____
- ☐ Suspeita de recaída de: _____
- ☐ Suspeita de metástase de: _____
- ☐ Reação leucoeritroblástica em sangue periférico

- ☐ Pesquisa de sítio primário (mielopatia metastática)
- ☐ Investigação de esplenomegalia
- ☐ Investigação de febre de origem indeterminada
- ☐ Suspeita de amiloidose
- ☐ Doença de depósito
- ☐ Aspirado seco
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido

2.2 Doenças pré-existentes dignas de nota

- ☐ Infecção pelo HIV
- ☐ Infecção pelo HTLV-1
- ☐ Infecção pelo EBV
- ☐ Infecção pelo HHV8
- ☐ Infecção por hepatite B
- ☐ Infecção por hepatite C
- ☐ Linfoma – tipo: _____
- ☐ Carcinoma – sítio primário: _____
- ☐ Doença imune – especificar: _____
- ☐ Outros – especificar: _____
- ☐ Tempo de duração da doença: _____

2.3 Adenomegalia

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Tamanho ____ cm

2.4 Esplenomegalia

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Tamanho ____ cm

2.5 Quando em análise de possível recorrência / invasão medular

- ☐ Diagnóstico prévio: _____
- ☐ Estádio no diagnóstico: _____
- ☐ Tempo de doença: _____ meses
- ☐ Tempo livre de doença: _____ meses

2.6 Terapia utilizada

- ☐ Radioterapia (quantificar): _____
- ☐ Quimioterapia (especificar): _____
- ☐ Imunoterapia (especificar): _____
- ☐ Transplante (especificar): _____
- ☐ Outra (especificar): _____

2.7 Dados laboratoriais

- ☐ Hemoglobina: _____ g/L
- ☐ Leucócitos: _____ mm^3
- ☐ Linfócitos: _____ mm^3
- ☐ Plaquetas: _____ mm^3
- ☐ Mielograma _____

- ☐ Eletroforese de proteínas (pico monoclonal) _____
- ☐ Beta-2-microglobulina sérica _____
- ☐ LDH sérica _____
- ☐ Provas de hemólise _____
- ☐ Outros: _____

2.8 Exames de imagem

- ☐ Lesões osteolíticas: _____
- ☐ TC / RM / cintilografia / PETscan: _____
- ☐ Outro(s) exame(s): _____

III. Exame macroscópico

3.1 Coágulo do aspirado

- ☐ Aspecto
  - ☐ Espécime fluido / dissolvido
  - ☐ Coágulo bem formado
- ☐ Dimensões ___ x ___ x ___ cm

3.2 Biópsia

- ☐ Aspecto
  - ☐ Espécime fragmentado
  - ☐ Cilindro bem formado
- ☐ Dimensões _____ x _____ cm

3.2 Fixação

- ☐ Formol tamponado 10%
- ☐ Formol 10%
- ☐ Não fixado
- ☐ Outro: _____

IV. Exame microscópico

4.1 Adequação do espécime

- ☐ Satisfatório para avaliação
- ☐ Insatisfatório para avaliação
  - ☐ Ausência de representação de medula hematopoética
  - ☐ Amostra representada por osso cortical e periósteo
  - ☐ Amostra diminuta, insuficiente para diagnóstico
  - ☐ Outro: _____

4.2 Dados celulares quantitativos gerais

- ☐ Celularidade hematopoética medular para a idade
  - ☐ Normocelular, _____ %
  - ☐ Hipercelular, _____ %
  - ☐ Hipocelular, _____ %
- ☐ Relação granulócitos / eritrócitos (RGE): _____ G : _____ E

***OBS**: "fórmula" prática para calcular celularidade normal para a idade:*

% celularidade hematopoética normal= 100 – idade em anos;

ex: 100 – 58 anos= 42%, 100 – 28 anos= 72%, 100 – 6 anos= 94%

4.3 Dados celulares quantitativos e morfológicos – série eritroide

- ☐ Celularidade
  - ☐ Habitual
  - ☐ Celularidade reduzida (leve, moderada ou acentuadamente)
  - ☐ Celularidade aumentada (leve, moderada ou acentuadamente)
- ☐ Maturação
  - ☐ Normoblástica
  - ☐ Megaloblástica (focal, multifocal ou difusa)
  - ☐ Megaloblástica com presença de pró-megaloblastos
- ☐ Outros achados:
  - ☐ Presença de inclusões eosinofílicas nucleares circundadas por halo claro e deslocando a cromatina para a periferia, morfologicamente consistente com infecção por *Parvovírus sp*.

4.4 Dados celulares quantitativos e morfológicos – série mieloide

- ☐ Celularidade
  - ☐ Habitual
  - ☐ Celularidade reduzida (leve, moderada ou acentuadamente)
  - ☐ Celularidade aumentada (leve, moderada ou acentuadamente)
- ☐ Maturação
  - ☐ Predomínio de formas maduras / leucócitos polimorfonucleares
  - ☐ Presença de formas maduras e precursoras / jovens em quantidades semelhantes
  - ☐ Predomínio de formas precursoras / jovens
  - ☐ Presença de mieloblastos deslocados para o centro da cavidade medular ("*abnormal localization of immature precursors – ALIP*") – quantificar em faixas: <5%, 5-9%, 10-14%, 15-20% – *ver comentário 7.4*
  - ☐ Predomínio de formas blásticas, > 20%
- ☐ Outros achados:
  - ☐ eosinofilia (leve, moderada ou acentuada)
  - ☐ retardo de maturação
  - ☐ polilobocitose (hipersegmentação dos neutrófilos)

4.5 Dados celulares quantitativos e morfológicos – série megacariocítica

- ☐ Celularidade
  - ☐ Habitual
  - ☐ Celularidade reduzida (leve, moderada ou acentuadamente)
  - ☐ Celularidade aumentada (leve, moderada ou acentuadamente)
- ☐ Maturação
  - ☐ Megacaciócitos de aspecto habitual, normolobulados
  - ☐ Predomínio de megacariócitos pequenos e hipolobulados
  - ☐ Presença de ocasionais megacariócitos pequenos e hipolobulados
  - ☐ Megacariócitos ora pequenos e hipolobulados, ora grandes e hiperlobulados
  - ☐ Predomínio de megacariócitos grandes e hiperlobulados
  - ☐ Presença de micromegacariócitos
  - ☐ Presença de megacariócitos "em anel"
  - ☐ Presença de megacariócitos atípicos, por vezes formando pequenos agregados e de localização peritrabecular
- ☐ Outros achados:
  - ☐ Presença de emperipolese

4.6 Dados celulares quantitativos e morfológicos – série linfoide

- ☐ Presença de ocasionais pequenos linfócitos esparsos (<10%)
- ☐ Presença de raros diminutos agregados intersticiais de pequenos linfócitos, sem aspecto infiltrativo (<10%)
- ☐ Presença de agregados de linfócitos – detalhar:

- ☐ Morfologia das células linfoides
- ☐ Localização: intersticial, paratrabecular
- ☐ Arquitetura: nodular, difusa, mista, intra-sinuisodal
- ☐ Especificar %

☐ Presença de ocasionais plasmócitos perivasculares e intersticiais esparsos (<10%)
☐ Presença de ocasionais diminutos agregados intersticiais de plasmócitos (10-20%)
☐ Presença de frequentes agregados de plasmócitos (especificar %)

4.7 Dados celulares quantitativos e morfológicos – outros elementos

☐ Infiltração neoplásica, não hematopoética – especificar
☐ Presença de atividade macrofágica
☐ Presença de hemofagocitose
☐ Mielofibrose- ver comentário 7.3
- ☐ Ausente – MF-0
- ☐ Leve – MF-1
- ☐ Moderada – MF-2
- ☐ Acentuada – MF-3

☐ Hemossiderose (graduar: leve, moderada, acentuada)
☐ Necrose
☐ Granulomas
☐ Alterações ósseas
- ☐ Alargamento das trabéculas ósseas
- ☐ Adelgaçamento importante das trabéculas ósseas
- ☐ Presença de sinais de remodelagem óssea
- ☐ Doença de Paget óssea

V. Diagnóstico final

As neoplasias hematológicas são classificadas segundo a OMS 2017 (assinaladas em itálico as *formas provisórias* e entre colchetes os códigos CID-O).

5.1 Diagnóstico final integrado (com Patologia molecular)

☐ Neoplasia mieloproliferativa
- ☐ Leucemia mieloide crônica, BCR-ABL1+ [9875/3]
- ☐ Leucemia neutrofílica crônica [9963/3]
- ☐ Policitemia vera [9950/3]
- ☐ Mielofibrose primária [9961/3]
- ☐ Trombocitemia essencial [9962/3]
- ☐ Leucemia eosinofílica crônica, SOE [9964/3]
- ☐ Neoplasia mieloproliferativa, inclassificável [9975/3]

☐ Mastocitose
- ☐ Mastocitose cutânea [9740/1]
- ☐ Mastocitose sistêmica indolente [9741/1]
- ☐ Mastocitose sistêmica com neoplasia hematológica associada [9741/3]
- ☐ Mastocitose sistêmica agressiva [9741/3]
- ☐ Leucemia por mastócitos [9742/3]
- ☐ Sarcoma de mastócitos [9740/3]

☐ Síndromes mielodisplásicas (MDS)
- ☐ Síndrome mielodisplásica com displasia de linhagem única [9980/3]
- ☐ Síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel e displasia de linhagem única [9982/3]
- ☐ Síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel e displasia multilinhagem [9993/3]
- ☐ Síndrome mielodisplásica com displasia multilinhagem [9985/3]
- ☐ Síndrome mielodisplásica com excesso de blastos-1 [9983/3]

- ☐ Síndrome mielodisplásica com excesso blastos-2 [9983/3]
- ☐ Síndrome mielodisplásica com del(5q) [9986/3]
- ☐ Síndrome mielodisplásica, inclassificável [9989/3]
- ☐ *Citopenia refratária da infância [9985/3] (entidade provisória)*

☐ Neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas (MDS / MPN)
- ☐ Leucemia mielomonocítica crônica [9945/3]
- ☐ Leucemia mieloide crônica atípica, BCR-ABL1 negativa [9876/3]
- ☐ Leucemia mielomonocítica juvenil [9946/3]
- ☐ Neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa com sideroblastos em anel e trombocitose [9982/3]
- ☐ Neoplasia mieloproliferativa / mielodisplásica, inclassificável [9975/3]

☐ Neoplasia mieloide / linfoide com eosinofilia e rearranjo gênico
- ☐ Neoplasia mieloide / linfoide com rearranjo PDGFRA [9965/3]
- ☐ Neoplasia mieloide / linfoide com rearranjo PDGFRB [9966/3]
- ☐ Neoplasia mieloide / linfoide com rearranjo FGFR1 [9967/3]
- ☐ Neoplasia mieloide / linfoide com PCM1-JAK2 [9968/3]

☐ Leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemias agudas de linhagem ambígua
- ☐ Leucemia mieloide aguda, SOE [9861/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com t(8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1 [9896/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com inv(16) (p13.1q22) ou t(16; 16) (p13.1; q22); CBFB-MYH11 [9871/3]
- ☐ Leucemia promielocítica aguda com PML-RARA [9866/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com t(9; 11) (p21.3; q23.3) ; KMT2A-MLLT3 [9897/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com t(6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214 [9865/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com inv (3) (q21.3q26.2) ou t(3; 3) (q21 .3; q26.2); GATA2, MECOM [9869/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda (megacarioblástica) com t (1; 22) (p13.3; q13.1); RBM15-MKL1 [9911/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com BCR-ABL1 [9912/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com NPM1 mutada [9877/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com mutações bialélicas de CEBPA [9878/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com mutação RUNX1 [9879/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com alterações relacionadas à mielodisplasia [9895/3]
- ☐ Neoplasia mieloide relacionada à terapia [9920/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com diferenciação mínima [9872/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda sem maturação [9873/3]
- ☐ Leucemia mieloide aguda com maturação [9874/3]
- ☐ Leucemia mielomonocítica aguda [9867/3]
- ☐ Leucemia monoblástica aguda / monocítica [9891/3]
- ☐ Leucemia eritroide pura [9840/3]
- ☐ Leucemia megacarioblástica aguda [9910/3]
- ☐ Leucemia basofílica aguda [9870/3]
- ☐ Panimielose aguda com mielofibrose [9931/3]
- ☐ Leucemia indiferenciada aguda [9801/3]
- ☐ Leucemia aguda com fenótipo misto t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 [9806/3]
- ☐ Leucemia aguda com fenótipo misto com t(v;11q23.3); KMT2A rearranjado [9807/3]
- ☐ Leucemia aguda com fenótipo misto B / mieloide, SOE [9808/3]
- ☐ Leucemia aguda com fenótipo misto T / mieloide, SOE [9809/3]
- ☐ Leucemia aguda com fenótipo, SOE
- ☐ Leucemia aguda dE linhagem ambígua, SOE
- ☐ Mielopoese anormal transitória (TAM) associada à síndrome de Down [9898/1]
- ☐ Leucemia mieloide associada à síndrome de Down [9898/3]
- ☐ Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas [9727/3]

- ☐ Neoplasias linfoides precursoras
  - ☐ Leucemia linfoblástica B / linfoma, NOS [9811/3]
  - ☐ Leucemia linfoblástica B / linfoma com t (9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 [9812/3]
  - ☐ Leucemia linfoblástica B / linfoma com t(v;11q23.3); KMT2A rearranjado [9813/3]
  - ☐ Leucemia linfoblástica B / linfoma com t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 [9814/3]
  - ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B com hiperdiploidia [9815/3]
  - ☐ Leucemia linfoblástica B / linfoma com hipodiploidia [9816/3]
  - ☐ Leucemia linfoblástica B / linfoma com t (5;14) (q31.1;q32.3); IGH/IL3 [9817/3]
  - ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B com t (1;19) (q23;p13.3); CFP/PBX1 [9818/3]
  - ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B tipo BCR-ABL1 [9819/3]
  - ☐ Leucemia linfoblástica B / linfoma com iAMP21 [9811/3]
  - ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico T [9837/3]
  - ☐ Leucemia linfoblástica precoce de células T precursoras [9837/3]
  - ☐ *Leucemia linfoblástica NK / linfoma (entidade provisória)*
- ☐ Neoplasias de células B maduras
  - ☐ Leucemia linfocítica crônica / linfoma linfocítico [9823/3]
  - ☐ Leucemia pró-linfocítica de células B [9833/3]
  - ☐ Leucemia de células pilosas / tricoleucemia [9940/3]
  - ☐ Linfoma linfoplasmocítico [9671/3]
  - ☐ Macroglobulinemia de Waldeström [9761/3]
  - ☐ Outra neoplasia de células B madura (especificar): _____
- ☐ Neoplasias de células T e NK maduras
  - ☐ Leucemia prolinfocítica de células T [9834/3]
  - ☐ Leucemia linfocítica de grandes células granulares T [9831/3]
  - ☐ Leucemia / linfoma de células T do adulto [9827/3]
  - ☐ Outra neoplasia madura de células T / NK (especificar): _____

5.2 Exemplo de laudo

Informes clínicos: homem, 69 anos, pancitopenia.

Material: biópsia e coágulo de medula óssea, crista ilíaca póstero-superior esquerda.

Macroscopia: recebido em formalina tamponada (1) coágulo vinhoso e friável, medindo 1,8 x 1,3 x 0,3 cm e (2) fragmento cilíndrico pétreo e pardo, medindo 1,7 x 0,1 cm. Todo o material incluído em dois blocos. Mapa de clivagem: B1-1F, B2-1F.

Microscopia consolidada – 1 e 2: medula óssea hipercelular, com 80% de celularidade hematopoética. Relação mieloide:eritroide de 4:1. Série eritroide moderadamente aumentada em número, com maturação megaloblástica multifocal. Série mieloide moderadamente aumentada em número, com predomínio de formas maduras, notando-se frequentes mieloblastos deslocados para o centro da cavidade medular, evidenciados pela imunopositividade com os anticorpos anti CD34 e CD117 (ALIP, <5%). Megacariócitos em número levemente aumentado, predominantemente pequenos e hipolobulados, notando-se raras formas "em anel" e micromegacariócitos, por vezes próximos às trabéculas ósseas. Ausência de Mielofibrose (MF-0).

Imuno-histoquímica: CD34 e CD117 positivos nos ALIP, <5%.
Diagnóstico: Compatível com mielodisplasia.

OBS: Necessária correlação com dados clínicos e laboratoriais para confirmação diagnóstica e adequada classificação molecular.

VI. Considerações gerais

Na análise diagnóstica das biópsias de medula óssea, é fundamental obter informações clínicas essenciais, dados hematológicos, incluindo citologia do sangue periférico e mielograma. Para o diagnóstico correto, frequentemente há necessidade de estudos adicionais, como citoquímicos, imunofenotipagem por citometria de fluxo ou imuno-histoquímicos da biópsia, estudos citogenéticos e de patologia molecular. O acesso parcial às amostras ou à análise desconectada da realidade clínica, não raro, dificulta um diagnóstico preciso.

6.1 Classificação da OMS 2017 para as neoplasias mieloides

Por que classificar? Assim inicia o primeiro capítulo da 4ª edição revisada da classificação das neoplasias hematopoéticas da OMS 2017. E continua com a resposta: "A classificação é a linguagem da medicina; as doenças devem ser descritas, definidas e nomeadas, antes que possam ser diagnosticadas, tratadas e estudadas."

Esta nova revisão incorpora principalmente informações de patologia molecular / genética, além de imunofenotipagem, morfologia e achados clínicos para refinar as entidades já reconhecidas, descrever entidades novas e provisórias. O crescente corpo de dados genéticos não só alterou a classificação das neoplasias mieloides, mas também vem impactando o tratamento do paciente, pois muitas dessas mutações estão associadas à resposta a certas terapias-alvo. O peso relativo da morfologia varia de acordo com a doença específica. A nova classificação da OMS 2017 mantém sua importância por alcançar alta reprodutibilidade diagnóstica e grande relevância clínica.

6.2 Patologia molecular

A patologia molecular é um "ponto de não retorno" na evolução da Patologia.

Por mais de dois séculos a Patologia foi baseada em morfologia celular, arquitetura tecidual e correlação clínico-patológica.

Há cerca de meio século foi desenvolvida a primeira técnica de patologia molecular: a imuno-histoquímica, identificando antígenos proteicos (moléculas) através de anticorpos específicos com visualização por sistemas enzimáticos cromogênicos em microscópio convencional. Isso causou uma revolução: novas classificações e diagnósticos mais precisos com relevância terapêutica evidenciaram o papel-chave do Patologista no tratamento oncológico.

A evolução natural foi a imersão em níveis cada vez mais profundos: a exploração do DNA e o RNA, utilizando técnicas mais recentes, como hibridização "in situ" fluorescente (FISH) e cromogênica (CISH), reação em cadeia da polimerase (PCR), perfil de expressão gênica (GEP), sequenciamento gênico e outras técnicas genéticas, que comentaremos brevemente a seguir, com referências bibliográficas selecionadas para auxiliar a iniciar o estudo e desmistificar o assunto.

Numerosas anormalidades moleculares já foram e continuam sendo descritas nas neoplasias hematológicas. Muitas se mostraram importantes para explicar os mecanismos moleculares subjacentes envolvidos na oncogênese e acabaram sendo incorporadas como mutações diagnósticas, preditivas e/ou prognósticas.

Várias técnicas estão disponíveis para detectar essas anomalias moleculares, cada uma com sua especificidade e aplicação, que devem ser conhecidas pelos Patologistas: PCR, análise citogenética convencional, FISH, CISH, sequenciamento, arranjo CGH ou perfil de expressão gênica usando *microarrays* de DNA.

6.3 Imuno-histoquímica (IHQ)

Os estudos imuno-histoquímicos são particularmente úteis na distinção entre condições reativas e mielodisplasia, diagnóstico do mieloma múltiplo, leucemias agudas, infiltração por linfomas e neoplasias não hematológicas e, mais recentemente, determinação de alvos moleculares para terapia-alvo personalizada (ex. CD20, CD30, BRAF, ALK.). A imuno-histoquímica é imprescindível para a adequada avaliação da medula óssea na rotina.

A lista de anticorpos primários é grande e em contínuo crescimento, tendo sido desenvolvido esquema para padronização da nomenclatura: a terminologia CD (clusters of differentiation) inclui números atribuídos a vários anticorpos / clones que reagem com os mesmos antígenos ou similares expressos em células hematolinfoides. Os números são atribuídos nos International Leukocyte Workshops com terminologia unificada facilitando a comunicação e a comparação de resultados, indo de CD1 até CD371 (últimas adições no Human Leukocyte Differentiation Antigen workshop – HLDA10, Wollongong, Austrália, 2014), e alguns números podem ter subtipos, como CD1a, CD1b, CD1c.

Atualmente, quase todos os marcadores hematológicos são facilmente demonstráveis em secções de parafina, após recuperação antigênica eficaz. É importante que a interpretação da imuno-histoquímica seja utilizada no contexto da morfologia (arquitetural e celular). Importante observar se as células de interesse estão adequadamente imunomarcadas – o padrão de coloração deve ser correto para cada anticorpo em questão, por exemplo: a coloração de membrana para a maioria dos marcadores de leucócitos (ex. coloração nuclear para TdT, PAX5 e MUM1; marcação citoplasmática para mieloperoxidase). A utilização de controles externos é imprescindível para todos os marcadores, de preferência localizados na mesma lâmina do caso em estudo.

Os marcadores mais importantes a serem utilizados na prática da hematopatologia e que costumam funcionar em tecidos fixados e incluídos em parafina estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Anticorpos primários mais frequentemente utilizados em hematopatologia.

Antígeno	Marcação e informações relevantes
ALK1	Linfoma anaplásico de grandes células. As células normais (incluindo células linfoides) são todas negativas para ALK, exceto algumas células raras no sistema nervoso central. É expresso no linfoma anaplásico de grandes células ALK+, raros linfomas de grandes células B, em parte dos tumores miofibroblásticos inflamatórios e em um subgrupo de adenocarcinomas pulmonares (tendo nestes relevância prognóstica e terapêutica).
Anexina 1	Leucemia de células pilosas; granulócitos, células T
BCL2	Subgrupo de linfócitos. É útil para distinguir entre linfoma folicular (BCL2+) e hiperplasia folicular reativa (BCL2-); não é útil na classificação dos linfomas de células B, porque muitos tipos de linfomas diferentes são BCL2+.
BCL6	Marcador de células centrofoliculares (coloração nuclear), normalmente expresso em células B dos centros germinativos, nas células CD30+ perifoliculares e em subpopulação rara de células T foliculares auxiliares. Entre os linfomas, mostram imunorreatividade para BCL6: linfoma folicular, alguns casos de linfoma de grandes células B, linfoma de Burkitt, alguns casos de linfoma anaplásico de grandes células, linfoma de células T angioimunoblástico, linfoma de células T foliculares e as células L&H do linfoma de Hodgkin tipo predomínio linfocitário nodular.
BRAF V600E	Novo marcador para tricoleucemia; pode ser utilizado para diagnóstico e detecção de doença residual mínima
CD10	Célula B-CG, T-CG, CPL e granulócitos. É o antígeno comum da leucemia linfoblástica aguda (CALLA), normalmente expresso por células centrofoliculares e células linfoides imaturas. Algumas células estromais fusiformes e todos os neutrófilos também são CD10+ (servindo como controle positivo interno). É positivo nos seguintes tipos de linfoma: linfoma folicular, linfoma de Burkitt, alguns casos de linfoma de grandes células B, linfoma / leucemia B linfoblástica, linfoma de células T angioimunoblástico e linfoma de células T foliculares. Pode marcar outras neoplasias, como hepática e renal.
CD117	Célula progenitora, promielócitos, mastócitos
CD123	Célula plasmocitoide dendrítica e seus tumores

CD138	É expresso na membrana celular de plasmócitos, plasmablastos e alguns imunoblastos. Assim, pode ajudar no diagnóstico de plasmocitoma. No entanto, CD138 não é específico para a linhagem hematolinfoide. Um fenótipo "apenas CD138+" não é suficiente para definir o diagnóstico de neoplasia de plasmócitos – deve-se procurar uma positividade para outros marcadores linfoides, como CD45, já que carcinomas também podem ser CD138+.
CD15	Marcador para células mieloides normais e neoplásicas e linfoma de Hodgkin clássico.
CD1a	Célula T tímica imatura, células de Langerhans
CD2	Marcador pan-T sensível e específico. Mais caro do que CD3, pode ser utilizado como marcador complementar, quando necessário. A coloração é frequentemente na zona de Golgi e membrana celular.
CD20	Célula B madura, exceto o plasmócito. Muito sensível (> 95% de linfomas de células B são positivos); embora a coloração em LLC-B seja muitas vezes fraca, é um excelente marcador pan-linfoide B; apresenta o inconveniente de não marcar bem precursores B (leucemia / linfoma linfoblástico B) e linfomas com diferenciação plasmocítica (linfoma linfoplasmocítico, plasmocitoma, vários linfomas de grandes células, variante imunoblástica); não marca neoplasias B após tratamento com o anticorpo monoclonal anti-CD20, pode marcar linfoma de Hodgkin clássico.
CD21 e CD35	CFD, subgrupo de células B. Geralmente utilizados como marcadores de células foliculares dendríticas. As células foliculares dendríticas são proeminentes nos seguintes tipos de linfoma: linfoma de células do manto (dispersos ou emaranhados nodulares), linfoma de células T angioimunoblástico (redes extrafoliculares perivasculares), linfoma de Hodgkin nodular de predominância linfocitária (tramas nodulares) e linfoma de Hodgkin clássico nodular rico em linfócitos (tramas nodulares).
CD23	CFD, subgrupo de células B. Expresso na maior parte dos casos de leucemia linfocítica crônica de células B / linfoma linfocítico (a coloração pode ser focal e irregular, e pode limitar-se às células maiores). CD23 também cora células dendríticas foliculares, podendo substituir o CD21.
CD3	Célula T, célula NK.

CD30	Marcador para as células linfoides ativadas; algumas células CD30+ são normalmente encontradas na região perifolicular. Existe aumento das células CD30+ nas hiperplasias linfoides reacionais. A coloração deve estar na membrana celular e na zona de Golgi; a coloração citoplasmática pura deve ser considerada inespecífica. É positivo em: linfoma de Hodgkin clássico (células de Reed-Sternberg e variantes), linfoma anaplásico de grandes células e alguns linfomas de grandes células B e linfomas T periféricos. O CD30 também é positivo no carcinoma embrionário.
CD34	Mieloblastos; células endoteliais. Positivo em cerca de 40% das leucemias mieloides agudas e 70% das leucemias / linfomas linfoblásticos B; pode estar presente em várias outras neoplasias (vasculares, fusocelulares).
CD4	Célula T auxiliar e histiócitos / monócitos.
CD43	Células T e mieloides: altamente sensível para a linhagem T, mas não muito específico (muitas neoplasias de células B podem ser CD43+), pois também cora histiócitos e células mieloides, bem como os seus tumores. A expressão em células B pode ser estimulada em infecção por EBV. A melhor utilidade é para o diagnóstico de linfomas de pequenas células B (procurando pela expressão aberrante nessas células).
CD45 (LCA)	Positivo em todas as células normais linfoides (linhagens B, T ou NK), exceto os plasmócitos. Útil na distinção de neoplasias indiferenciadas; sua positividade afasta outras neoplasias não hematológicas, como carcinomas, melanoma, sarcomas; pode ser negativo em até metade de alguns tipos de linfoma de grandes células, como o linfoma de grandes células anaplásico. As células de Reed-Sternberg (do linfoma de Hodgkin clássico) são CD45-. Se os achados histológicos de HE são de linfoma não Hodgkin, geralmente não é necessário testar CD45; pode-se seguir diretamente para marcadores de linhagem (por exemplo, CD20, CD3).
CD45O	Marcador sensível, mas pouco específico para a linhagem T: 80 a 90% dos linfomas de células T periféricos são CD45RO+. Alguns linfomas de células T podem ser CD3- CD45RO+. Atentar-se para o fato de os linfomas T linfoblásticos serem frequentemente CD45RO- (enquanto CD43+) e o anticorpo também corar histiócitos e células mieloides, assim como os seus tumores. Casos raros de linfomas de células B (até 5%, predominando nos linfomas de grandes células B) podem ser CD45RO+. De fato, uma subpopulação de células B normais é CD45RO+
CD45RB	Pan-leucocitário.

CD5	Célula T madura e um pequeno subgrupo de células B. Positivo no linfoma linfocítico / leucemia linfoide crônica e linfoma de células do manto, a coloração é frequentemente mais fraca em comparação com as células T reativas ao fundo. Cerca de 10% dos linfomas de grandes células B também são CD5+.
CD56	Células NK/T e mieloma múltiplo. Melhor marcador de linfomas de células NK, não é inteiramente específico para os linfomas de NK; alguns linfomas de células T também podem ser positivos, especialmente os que expressam receptores de células T gama/delta. Também é expresso em plasmócitos neoplásicos e células não hematolinfoides e seus tumores, como células neurais e células neuroendócrinas. Assim, o diagnóstico de linfoma de células NK deve ser suportado pela expressão de outros marcadores linfoides.
CD57	Células NK. Não tem muita utilidade: seu valor no diagnóstico de linfoma de Hodgkin nodular de predominância linfócitária é limitado e o CD56 é melhor marcador de células NK.
CD68	Marcador histiocitário – neoplasias histiocíticas e leucemia monoblástica.
CD7	Célula T imatura e madura, célula NK. Marcador pan-T que se expressa no início de desenvolvimento de células T. Particularmente útil para demonstrar a linhagem T no linfoma linfoblástico, se CD3 for negativo.
CD76 / DBA44	Marcador de células B, principalmente da tricoleucemia, em que é positivo em mais de 95% dos casos; pode ser positivo em menos de 20% dos demais linfomas B de pequenas células.
CD79a	Célula B, plasmócitos. Bom marcador pan-B sensível e bem específico; costuma marcar neoplasias B mais imaturas até com diferenciação plasmocitária; positivo em aproximadamente 50% dos casos de plasmocitoma, pode ser positivo em alguns linfomas / leucemias linfoblásticos T; pode marcar linfoma de Hodgkin clássico.
CD8	Célula T citotóxica.
CD99	Células precursoras. Inicialmente descrito para o sarcoma de Ewing / PNET, o CD99 é expresso em cerca de 70% dos linfomas / leucemias linfoblástica. Eventualmente, outros linfomas podem ser positivos para CD99 (grandes e pequenas células B), além de uma gama de neoplasias não hematológicas (sarcomas, meningiomas, tumor fibroso solitário).

Ciclina D1	Plasmocitoma, linfoma de células do manto : marcador muito útil, positivo em quase todos os linfomas de células do manto. A coloração deve ser nuclear. Os anticorpos eram difíceis de trabalhar no passado: a coloração podia ser fraca e focal, ou mostrava coloração citoplasmática inespecífica sem coloração nuclear específica. A situação mudou e melhorou muito com a chegada dos anticorpos monoclonais de coelho (SP4), cuja coloração nuclear é facilmente detectada. A amígdala normal é um tecido excelente para controle externo – células endoteliais, histiócitos e células suprabasais no epitélio escamoso estratificado exibem positividade multifocal fraca a moderada e células linfoides normais são totalmente negativas. Pode ser positivo (focal e fraco) em mielomas (25%), LLC/LL-B, tricoleucemias e neoplasias não hematológicas.
CXCL13	Célula T-CG.
DBA44	Células cabeludas, subgrupos de células B.
Fator VIII	Megacariócitos; células endoteliais.
Glicoforina A	Células eritroide.
IgA, IgD, IgM, IgG, IgG4	Imunoglobulinas. A relação IgG / IgG4 é útil para o diagnóstico da Doença esclerosante relacionada à IgG4.
Kappa e Lambda	Cadeias leves da imunoglobulina. A detecção do componente citoplasmático é mais fácil; a restrição de uma dessas cadeias favorece o diagnóstico de neoplasia (as hiperplasias mostram padrão policlonal, ou seja, expressão balanceada de ambas as cadeias leves) e ainda a sua origem linfoide B (já que neoplasias com diferenciação plasmocitária costumam ser CD20-). Não é incomum ver coloração forte do fundo por causa da presença de Ig nos fluidos do soro que banham os tecidos. A Ig sérica também pode ser absorvida, de maneira inespecífica, pelas células. Assim, a coloração é considerada verdadeira somente nessas situações: apenas coloração da membrana celular, coloração com acentuação em torno da membrana nuclear, coloração predominantemente na zona de Golgi.
Ki-67	Marcador de proliferação celular: marca todas as células que entraram no ciclo celular e pode ajudar na distinção entre linfoma folicular e hiperplasia folicular reativa (um índice baixo, se encontrado, favorece fortemente o linfoma folicular). Pode auxiliar no diagnóstico de linfoma de Burkitt (aproximadamente 100% de células positivas). Um índice alto de Ki-67 está relacionado com pior prognóstico em linfoma de células do manto e possivelmente nos linfomas foliculares nodais graus 1 e 2.
LEF-1	LLC.
Lisozima	Monócitos / histiócitos, granulócitos.

Mieloperoxidase	Linhagem granulocítica – leucemia mieloide aguda (diferencial com linfomas e leucemias linfoides).
Mieloperoxidase	Granulócitos.
MUM-1	Células B pós-centro germinativo, plasmócitos e células de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin clássico.
Oct-2 e Bob.1	Marcadores de células B, são fatores de transativação, normalmente expressos nos núcleos de células B, incluindo os plasmócitos. Em geral, a expressão de Bob.1 nos plasmócitos é mais forte do que Oct-2. Principal aplicação destes anticorpos: linfoma de Hodgkin versus linfoma de grandes células B rico em células T. As células de Reed-Sternberg no linfoma de Hodgkin quase sempre são negativas para Oct-2 e Bob.1, embora raramente um dos dois possa ser expresso. Linfomas de células B quase sempre expressam ambos: se estes forem negativos, o linfoma de Hodgkin clássico é favorecido; se ambos forem positivos, o linfoma de células B é favorecido. Se apenas um deles for positivo, os achados são inconclusivos. O diagnóstico em situações de suspeita de plasmocitoma ocorre quando todos os outros marcadores (como CD138, CD79a) forem negativos. Alguns linfomas de células T podem ser positivos para Oct-2 ou Bob.1, especialmente Bob.1.
PAX5	Linfócitos B maduros e CPL-B, CH (fraco). Fator de transcrição específico de células B (marcação nuclear), também conhecido como BSAP (proteína ativadora específica de células B). Nas células normais, é expresso desde os estágios iniciais de desenvolvimento da célula B até a célula B madura, exceto os plasmócitos, e é quase o equivalente em cortes de parafina do CD19 em termos de expressão nas células B. Praticamente todas as neoplasias de células B, com exceção de plasmocitoma / mieloma, são positivas para PAX5. Linfomas de células T são negativos. As células de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin clássico geralmente apresentam coloração fraca para PAX5, auxiliando no diagnóstico diferencial com linfoma anaplásico de grandes células (PAX5-). As aplicações mais importantes são: para determinar a linhagem B de neoplasias linfoblásticas (que muitas vezes são CD20- e CD43+); linfoma de Hodgkin clássico versus linfoma anaplásico de grandes células (as células de Reed-Sternberg mostram coloração fraca para PAX5, enquanto o último é negativo); para confirmar a linhagem B de linfoma de células B, mas que é CD20-.
PD1	Marcador de células T auxiliares; útil para [1] diagnóstico dos linfomas originários de células T auxiliares, como o linfoma angioimunoblástico, e o linfoma de células T foliculares; [2] diagnóstico diferencial entre linfoma da zona marginal nodal (+++ nos centros germinativos) e linfoma folicular tipo pediátrico (+/- nos centros germinativos); [3] diagnóstico diferencial entre linfoma de Hodgkin tipo predomínio linfocitário nodular e linfoma de grandes células B difuso rico em células T e histiócitos,

SOX11	Linfoma de células do manto; mais sensível que a Ciclina D1, com expressão nuclear, sendo positivo inclusive em casos de ciclina D1 negativa.
TCRab e TCRgd	Células T. Anticorpos contra alfa/beta-TCR (como beta-F1) ou gama/delta-TCR estão disponíveis. Embora o beta-F1 possa ser utilizado em bloco de parafina, nem sempre funciona de forma confiável. O anticorpo para gama/delta-TCR é necessário para o diagnóstico de linfomas de células T gama/delta.
TdT	TdT (deoxinucleotidil-transferase terminal): positivo nos linfomas / leucemias linfoblásticas B e T, em padrão nuclear; necessita de tecidos bem fixados e recuperação antigênica potente para sua utilização; até 15% das leucemias mieloides agudas podem ser positivas. Praticamente não existem células TdT+ fisiológicas, excluindo-se o timo, amígdala (presentes em pequeno número, especialmente na base), medula óssea (hematogônias isoladas) e linfonodos em crianças (presentes em pequeno número). Alguns casos de neoplasia blástica de células plasmocitoides dendríticas também são positivos.
TIA-1, perforina e granzima	Célula T citotóxica. A coloração é granular e citoplasmática e coram células normais NK e um subgrupo de linfócitos T. Linfomas NK e muitos linfomas de células T extranodais são positivos para marcadores citotóxicos.
TRAP	Leucemia de células pilosas.
Triptase	Mastócitos.
VS38c	Plasmócito.
ZAP-70	LLC, linfócitos T.

CG: centro germinativo; CL: células de Langerhans; NK: natural killers; CH: célula de Hodgkin; CFD: célula folicular dendrítica; CPL: célula precursora linfoide; Ig: imunoglobulina.

6.4 Hibridização "in situ" fluorescente (FISH) e cromogênica (CISH)

A hibridização "in situ" fluorescente (FISH) foi descrita em 1989 por van Dekken H. e colaboradores para avaliação do sucesso de transplantes de medula óssea. Desde então vem sendo utilizada no diagnóstico de síndromes genéticas, diagnóstico pré-natal, transplantes e diagnóstico e prognóstico de neoplasias variadas.

As técnicas de hibridização "in situ" são excelentes escolhas para detecção de translocações, amplificações e deleções de genes. A lógica da técnica é: utilização de uma sonda de DNA com a sequência conhecida desejada marcada, colocada sobre um corte de tecido convencional que foi submetido a tratamento de alta temperatura e/ou enzimático para abrir a dupla fita de DNA – caso o tecido a ser examinado possua o gene pesquisado irá ocorrer ligação deste com a sonda (DNA complementar). A visualização da reação depende da técnica utilizada: as sondas podem ser marcadas com fluorocromos de diversas cores (FISH), método imuno-histoquímico cromogênico (CISH) ou método imuno-histoquímico associado à prata (SISH), logo, as lâminas resultantes serão observadas em microscópio de fluorescência (FISH) ou microscópio convencional (CISH e SISH).

O FISH é a técnica-ouro dentre as diferentes metodologias de hibridização "in situ". A vantagem do FISH sobre outras hibridizações "in situ" é principalmente devido à excelente resolução e facilidade de análise, porém seu custo é significativamente maior. O CISH / SISH são utilizados principalmente para avaliações de amplificação gênica e pesquisa de vírus devido a suas limitações de resolução.

A grande limitação da utilização dos métodos de hibridização em amostras de medula óssea é a descalcificação, que usualmente é feita em soluções compostas de ácidos que degradam o DNA e o RNA. Para evitar esse problema podemos utilizar o EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) ou soluções descalcificadoras comerciais específicas para não interferir nos exames moleculares, quando necessários. Outra abordagem bastante útil é a coleta rotineira de aspirado para realização de exame histopatológico de coágulo de medula óssea, que, como não será submetido à etapa de descalcificação, não exibe problemas quando submetidos a exames de Patologia molecular

6.5 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

A reação em cadeia da polimerase foi desenvolvida em 1983 pelo Dr. Kary B. Mullis que, em 1993, foi honrado com o prêmio Nobel de química por sua descoberta. Os primeiros testes foram realizados com doenças herdadas geneticamente e ensaios de clonalidade em neoplasias hematológicas e, posteriormente evoluiu para diagnósticos moleculares em quase todas as áreas, o que tornou a PCR um padrão molecular da Patologia por permitir avaliação de amostras fixadas em formol e incluídas em parafina.

Na PCR, o DNA ou RNA celular é extraído e clivado com enzimas para permitir que a sequência de ácidos nucléicos de interesse seja identificada através de sondas ("primers") e seletivamente amplificada, resultando em produção abundante de "amplicons" específicos (fragmentos de amplificação resultantes). Uma PCR média de 30 ciclos resultará em uma amplificação de aproximadamente 1 bilhão de vezes da sequência alvo. Existem várias formas de visualizar os produtos da PCR, podendo ser qualitativas (usualmente baseadas em técnicas de eletroforese) ou quantitativas ou "PCR em tempo real" (onde instrumentos automatizados têm a capacidade de analisar os produtos da PCR em tempo real com resultados quantitativos).

A PCR já foi bastante utilizada para pesquisa de clonalidade linfocitária, detecção de doença residual mínima em leucemias e linfomas, porém vem perdendo espaço para as técnicas de sequenciamento gênico, que, além de pesquisar múltiplas mutações simultaneamente, estão ficando cada vez mais rápidas e com custo em queda.

6.6 Sequenciamento gênico, perfil de expressão gênica (GEP) e outras técnicas genéticas

Os primeiros métodos de sequenciamento foram desenvolvidos na década de 1980, porém, eram extremamente custosos, manuais e muito lentos. A automação só ocorreu há cerca de 2 décadas (em 2004 o Projeto Genoma Humano publicou uma versão parcial do sequenciamento) e, até o presente, ainda há partes do genoma humano não sequenciadas (cerca de 5% de DNA satélite). Desde então novas técnicas de sequenciamento têm surgido, denominadas de sequenciamento de alta produtividade (ou "next generation" / "próxima geração" – NGS), como o pirossequenciamento, sequenciamento de SMRT e nanopore, e o custo de um sequenciamento "completo" caiu de mais de US$25.000,00 para menos de US$1.000,00.

O sequenciamento de nova geração (NGS) está revolucionando a Medicina, particularmente a Patologia e a Oncologia, mas ainda tem grandes desafios de tempo, custo, informática e de pessoal qualificado para construir, manter e disseminar uma infraestrutura prática, robusta, escalável, segura e economicamente viável, onde certamente a inteligência artificial e o Patologista terão papel importante.

Assim, todo o gigantesco esforço para a avaliação do genoma humano criou a possibilidade de procurar as alterações genômicas responsáveis pelo desenvolvimento e progressão do câncer. Essas alterações globais do genoma e do transcriptoma das neoplasias têm sido estudadas por diferentes tipos de sequenciamento de próxima geração ou, uma forma mais resumida e direcionada – as plataformas de microarranjos de DNA ("*DNA microarray*", chip de DNA, biochip).

Um microarranjo de DNA é uma coleção de pequenos fragmentos de DNA (sondas) ligados a uma superfície sólida ("chip"), arranjados em uma matriz com conteúdo e localização conhecidos para cada sonda. Podem ser utilizados para medir os níveis de expressão de muitos genes simultaneamente ou para genotipar múltiplas regiões de um genoma. Os microarranjos de DNA podem ser usados para detectar DNA (como na hibridização genômica comparativa), ou RNA (mais comumente como cDNA após transcrição reversa). A lógica do teste é: ao ser adicionada uma amostra do DNA a ser estudado (alvo), ocorre a ligação com as sondas adequadas (hibridização sonda-alvo) presentes e ordenadas na plataforma ("chip"); após lavagem o DNA-alvo que não se ligou a nenhuma sonda é eliminado e as ligações sonda-alvo que ocorreram podem ser detectadas e quantificadas (chamado de análise de expressão gênica ou perfil de expressão gênico). O chip pode ser construído com sondas de interesse para determinado cenário, como, por exemplo, chip com mutações já encontradas nos linfomas, o que restringe a abrangência (quando comparado ao sequenciamento completo do genoma), mas reduz muito o tempo de execução, a análise bioinformática e o custo.

As técnicas de Patologia molecular estão mudando radicalmente nosso conhecimento sobre as neoplasias hematológicas, particularmente as leucemias e síndromes mielodisplásicas – grande parte das alterações da nova classificação da OMS 2017 são provenientes de estudos moleculares que identificaram "assinaturas genéticas" relacionadas à sua oncogênese. Assim, foi possível, em menos de uma década depois da edição anterior, identificar novas entidades, categorias e subtipos moleculares, além de desenvolver novos anticorpos para IHQ e a detectar vias oncogênicas com potencial para terapias-alvo. Como limitações ainda temos que melhorar a qualidade das amostras, que sofrem com os processos convencionais de fixação e processamento, desenvolver e aperfeiçoar pessoas e equipamentos das áreas médica e de bioinformática e reduzir custo para permitir maior utilização na prática médica de rotina.

VII. Comentários

7.1 Sítio de coleta e adequação da amostra

O sítio a ser biopsiado deve trazer o menor dano e o menor trauma possíveis (fácil acesso), conter osso trabecular e cortical, além de parênquima medular. A crista ilíaca posterior costuma atender essas condições e permite, muitas vezes, anestesia local efetiva. A crista ilíaca anterior pode ser melhor para pacientes muito obesos e pacientes com dificuldade de mobilização (p. ex., sedados em UTI). O manúbrio esternal é de fácil acesso e menos doloroso para aspiração medular, mas não é o sítio eleito para punção de crianças e jamais pode ser usado para biópsia medular. A punção (mielograma) pode ser tibial em crianças até 1 ano de idade; depois disso, as amostras não têm representatividade hematopoética pela lipossubstituição medular. A incidência de acometimento de medula óssea por neoplasias (estadiamento) é proporcional ao tamanho da amostra avaliada. A maioria dos autores sugere que o comprimento mínimo adequado seja de 15 e 20 mm. Bishop et al. (1992), em estudo sobre a relação entre comprimento da biópsia e taxa de positividade para neoplasia, indicam o comprimento mínimo de 12 mm na secção histológica ou 16 mm antes do processamento. Os fragmentos têm retração de 25% do tamanho durante o processamento. Nesse estudo, 58% das biópsias realizadas eram inadequadas segundo esse critério. Para aumentar a amostra, biópsias bilaterais de crista ilíaca têm sido recomendadas por vários autores para fins de estadiamento de linfomas, especialmente para os que apresentam padrão focal de infiltração como linfoma de Hodgkin.

7.2 Processamento do material

7.2.1 Coágulo do aspirado

O aspirado de medula óssea deve conter pelo menos 1 mL de volume para realização dos esfregaços e citoinclusão em parafina. O aspirado de medula óssea para mielograma deve ser colhido sem anticoagulante e o material excedente, colocado em lâmina de vidro para coagular (1 minuto); com o auxílio do mandril da agulha, desloca-se o coágulo da lâmina para o frasco com formalina tamponada 10%. A citoinclusão do aspirado não necessita de descalcificação; portanto, o processamento é mais rápido e oferece melhor preservação para estudos imuno-histoquímicos e para os testes moleculares.

7.2.2 Biópsia

Há vários métodos de fixação propostos, mas a fixação em formalina tamponada a 10% é a mais adotada na rotina diagnóstica dos laboratórios de patologia, pois permite a avaliação morfológica adequada e a realização de estudos imuno-histoquímicos e moleculares. O tempo de fixação é de 4 a 6 horas para amostras pequenas ou até 12 horas para biópsias maiores. A exposição excessiva à formalina (> 24 horas) pode comprometer a preservação e a imunorreatividade da amostra. A fixação com Bouin permite melhor detalhamento citológico, mas prejudica estudos imuno-histoquímicos e moleculares, portanto, deve ser evitada. Após a fixação, a biópsia de medula óssea deve ser submetida a processo de descalcificação antes da inclusão em parafina. Na descalcificação com ácido nítrico, a amostra é imersa por 1 hora em solução de ácido nítrico a 25% e formalina a 25%. Após a descalcificação, os fragmentos são lavados e seguem normalmente pelo processamento habitual sem passagem pela formalina. A descalcificação também pode ser feita com o EDTA (ácido etileno-diamino-tetra-acético; pH 7,2 a 10%) por no máximo 2 horas. Após a descalcificação com EDTA, o fragmento deve retornar à formalina. É importante ressaltar que o processo de descalcificação com o ácido nítrico pode degradar o DNA para estudos de PCR (polymerase chain reaction). Por outro lado, a descalcificação com EDTA é mais lenta que as técnicas com ácido. Existem soluções descalcificadoras comerciais, algumas específicas para preservar as amostras ósseas para exames moleculares e outras contendo ácidos e, portanto, desaconselháveis para amostras que podem necessitar de exames moleculares.

7.3 Avaliação semiquantitativa da fibrose

A medula óssea normal contém muito pouca fibra reticulínica, distribuída predominantemente ao redor de vasos e próximo às trabéculas ósseas. As fibras reticulínicas na medula óssea estão aumentadas em várias patologias que induzem fibrose. A Tabela 2 ilustra a graduação de fibras reticulínicas proposta pelo painel da OMS. A medula óssea normal apresenta grau 0 ou 1.

Tabela 2 Graduação de fibras reticulínicas.

Grau	Descrição
0	Fibras reticulínicas lineares e isoladas, sem intersecções
1	Trama reticulínica solta, com muitas intersecções, especialmente em áreas perivasculares
2	Aumento denso e difuso da trama reticulínica com extensas intersecções, ocasionalmente com feixes focais de colágeno e/ou osteoesclerose focal
3	Aumento denso e difuso da trama reticulínica com extensas intersecções, e feixes grosseiros de colágeno frequentemente associados a osteoesclerose

7.4 Avaliação de mielodisplasia e a identificação de ALIP

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo de malignidades mieloides clonais caracterizadas por hematopoese ineficaz que se manifesta clinicamente como citopenias e suas alterações secundárias. A classificação OMS 2017 exige que pelo menos 10% das células displásicas sejam encontradas em pelo menos uma linhagem hematopoiética, um cariótipo anormal ou um aumento de mieloblastos variando de 5 a 19%. A SMD é classificada pelo grau de citopenias periféricas, displasia, presença de sideroblastos em anel e porcentagem de mieloblastos da medula óssea.

A maior dificuldade no diagnóstico anatomopatológico da mielodisplasia é a determinação da natureza da displasia morfológica. São alterações morfológicas displásicas:

- ☐ Série eritroide: maturação megaloblástica.
- ☐ Série mieloide: hipossegmentação de neutrófilos e mieloblastos deslocados para o centro da cavidade medular (ALIP).
- ☐ Série megacariocítica: micromegacariócitos (megacariócitos muito pequenos, com núcleo único, sem lobulação e hipercromático e citoplasma mínimo ou inaparente) e megacariócitos com núcleo "em anel".

O diagnóstico anatomopatológico de "síndrome mielodisplásica" só pode ser firmado em biópsia de medula óssea na presença de dados clínicos confirmando citopenias e afastando causas de alterações mielodisplásicas secundárias, como doenças imunes (particularmente lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide), infecções (Parvovírus B19), deficiências nutricionais (como de vitamina B12, ácido fólico e cobre), exposição a metais pesados (como chumbo, arsênico e zinco) e numerosos medicamentos (particularmente antibióticos e imunossupressores, tais como izoniazole, cotrimoxazole, tacrolimus). Assim, quando há morfologia de displasia na biópsia de medula óssea e os dados clínicos são ausentes ou incompletos, o ideal é concluir como "alterações mielodisplásicas" e incluir observação indicando a necessidade de correlação com dados clínicos e genéticos para definir entre mielodisplasia primária / síndrome mielodisplásica e mielodisplasia secundária / reacional.

Histologicamente as mielodisplasias, particularmente os tipos mais agressivos, podem ser caracterizadas pela presença de pequenos agregados de 3 a 5 mieloblastos distantes de sua localização habitual peritrabecular e deslocados para o centro da cavidade medular, os ALIP – "abnormal localization of immature precursors" É possível observar os mieloblastos na hematoxilina-eosina, mas a IHQ com o anticorpo anti CD34 é extremamente útil para facilitar sua identificação inequívoca e contagem. O CD34 também pode marcar megacariócitos na mielodisplasia e anemia megaloblástica. O anticorpo anti CD117 pode ser utilizado para identificação de mieloblastos, particularmente em casos onde a morfologia é sugestiva e o CD34 é negativo, mas deve ser lembrado que este também identifica mastócitos e algumas células medulares precursoras.

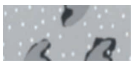
Outros marcadores que podem auxiliar na avaliação da medula com mielodisplasia são o CD61 e fator VIII (para identificação de micromegacariócitos) e o p53 (correlaciona bem com a mutação do TP53, de significado prognóstico).

7.5 Avaliação dos depósitos de ferro

O processo de descalcificação remove parcialmente os depósitos de ferro, subestimando esta avaliação, que deve ser realizada na amostra de aspirado, quando disponível. A semiquantificação dos estoques de ferro geralmente é feita em esfregaços citológicos do aspirado de medula óssea, corados pela técnica de Perls.

7.6 Padrões de infiltração da medula óssea por linfoma não Hodgkin

Tabela 3 Padrões de infiltração de medula óssea.

Padrão gráfico	Nomenclatura	Exemplos
	Focal não paratrabecular	Linfoma linfocítico / leucemia linfoide crônica; linfoma da zona marginal esplênico; linfoma de células do manto; linfoma linfoplasmacítico
	Paratrabecular	Linfoma folicular (maioria); linfoma de células do manto; linfoma da zona marginal esplênico; linfoma linfoplasmacítico, nunca LLC
	Intrassinusoidal	linfoma da zona marginal esplênico (típico); tricoleucemia
	Intersticial difuso	Linfoma linfocítico / leucemia linfoide crônica; linfoma linfoplasmacítico, tricoleucemia
	Difuso	Linfoma linfocítico / leucemia linfoide crônica; linfoma de grandes células B difuso; linfoma linfoplasmacítico

Bibliografia

Arber DA, Orazi A. Update on the pathologic diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. Mod Pathol. 2019 Jun;32(6):732-740. doi:10.1038/ s41379-019-0215-y.

Bacher U, Shumilov E, Flach J, Porret N, Joncourt R, Wiedemann G, Fiedler M, Novak U, Amstutz U, Pabst T. Challenges in the introduction of next-generation sequencing (NGS) for diagnostics of myeloid malignancies into clinical routine use. Blood Cancer J. 2018 Nov 12;8(11):113. doi: 10.1038/s41408-018-0148-6.

Badar T, Shetty A, Bueso-Ramos C, Cortes J, Konopleva M, Borthakur G, Pierce S, Huang X, Chen HC, Kadia T, Daver N, Dinardo C, O'Brien S, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Ravandi F. Bone marrow necrosis in acute leukemia: Clinical characteristic and outcome. Am J Hematol. 2015 Sep;90(9):769-73. doi:10.1002/ajh.24074.

Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Orazi A, Tefferi A. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J. 2018 Feb 9;8(2):15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.

Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. J Clin Pathol 1992; 45(12):1105-8.

Bono E, McLornan D, Travaglino E, Gandhi S, Galli A, Khan AA, Kulasekararaj AG, Boveri E, Raj K, Elena C, Ireland RM, Bianchessi A, Jiang J, Todisco G, Ferretti VV, Cazzola M, Marsh JCW, Malcovati L, Mufti GJ. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2019 Apr 2. doi: 10.1038/s41375-019-0457-1.

Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. Ann Intern Med 1975; 82(3):365-6.

Cantadori LO, Gaiolla RD, Niero-Melo L, Oliveira CC. Bone Marrow Aspirate Clot: A Useful Technique in Diagnosis and Follow-Up of Hematological Disorders. Case Rep Hematol. 2019 Mar 10; 2019:7590948. doi: 10.1155/2019/ 7590948.

Chokr N, Pine AB, Bewersdorf JP, Shallis RM, Stahl M, Zeidan AM. Getting personal with myelodysplastic syndromes: is now the right time? Expert Ver Hematol. 2019 Apr;12(4):215-224. doi: 10.1080/17474086.2019.1592673.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with hematopoietic neoplasms involving the bone marrow – Version: Bone Marrow 4.0.0.0 Protocol Posting Date: February 2019. Disponível em: https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates; acessado em 05 de julho de 2019.

Cruise MW. Immunohistochemistry in Acute Myeloid Leukemia. Methods Mol Biol. 2017;1633:33-49. doi: 10.1007/978-1-4939-7142-8_3.

Hasserjian RP. Changes in the World Health Organization 2016 classification of myeloid neoplasms everyone should know. Curr Opin Hematol. 2018 Mar;25(2):120-128. doi: 10.1097/MOH.0000000000000404.

Hasserjian RP. Myelodysplastic Syndrome Updated. Pathobiology. 2019;86 (1):7-13. doi: 10.1159/000489702.

Hebeda KM, Tzankov A, Boudova L, Saft L, Hasserjian RP, de Boer M, Fend F, Orazi A, Leguit R. Challenges in Diagnosing Myelodysplastic Syndromes in the Era of Genetic Testing: Proceedings of the 13th Workshop of the European Bone Marrow Working Group. Pathobiology. 2019;86(1):62-75. doi: 10.1159/ 000489678.

Hodes A, Calvo KR, Dulau A, Maric I, Sun J, Braylan R. The challenging task of enumerating blasts in the bone marrow. Semin Hematol. 2019 Jan;56(1):58-64.doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.07.001.

Jain S, Mahapatra M, Pati HP. CD34 immunohistochemistry in bone marrow biopsies for early response assessment in acute myeloid leukemia. Int J Lab Hematol. 2015 Dec;37(6):746-51. doi: 10.1111/ijlh.12406.

Le Clef Q, Menter T, Tzankov A. Our approach to bone marrow biopsies in cytopenia. Pathol Res Pract. 2019 Jul;215(7):152447. doi:10.1016/ j.prp.2019.152447.

Mohammad AA. Myelodysplastic syndrome from theoretical review to clinical application view. Oncol Rev. 2018 Dec 7;12(2):397. doi: 10.4081/ oncol.2018.397.

Orazi A, O'Malley DP, Arber DA. Illustrated pathology of the bone marrow. Cambridge University Press, 2006.

Öz Puyan F, Alkan S. The Progress of Next Generation Sequencing in the Assessment of Myeloid Malignancies. Balkan Med J. 2019 Feb28;36(2):78-87. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2018.2018.1195.

Said B, Gilles S, Weisdorf D, Rashidi A. The role of bone marrow morphology in the diagnosis of relapsed acute myeloid leukemia. Leukemia. 2018 Apr;32(4):1053. doi: 10.1038/leu.2017.308.

Saini L, Brandwein J, Turner R, Larratt L, Hamilton M, Peters A, Wu C, Zhu N, Taparia M, Patterson JM, Bolster L, Mant M, Ritchie B, Liew E, Mirza I, Quest G, Nahirniak S, Ghosh S, Sandhu I. Incremental value of the bone marrow trephine biopsy in detecting residual leucemia following treatment for Acute Myeloid Leukemia. Leuk Res. 2016 Jun;45:47-52. doi: 10.1016/ j.leukres.2016.04.005.

Sanz-De Pedro M, Wang W, Kanagal-Shamanna R, Khoury JD. Myelodysplastic Syndromes: Laboratory Workup in the Context of New Concepts and Classification Criteria. Curr Hematol Malig Rep. 2018 Dec;13(6):467-476. doi:10.1007/s11899-018-0483-5.

Strauchen JA. Diagnostic histopathology of the bone marrow. Oxford University Press, 1996.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, Thiele J. (eds.). World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2017.

Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2011; 364(24):2305-15.

Wang SA. The Diagnostic Work-Up of Hypereosinophilia. Pathobiology. 2019;86(1):39-52. doi: 10.1159/000489341.

Weinberg OK, Hasserjian RP. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. Semin Hematol. 2019 Jan;56(1):15-21. doi:10.1053/j.seminhematol.2018.05.015.

Zerbini MCN, Soares FA, Morais JCO et al. Classificação dos tumores hematopoéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa. 4. ed. J Bras Patol Med Lab 2011; 47(6):643-8.

CAPÍTULO 12

HEMATOPATOLOGIA – LINFOMA DE HODGKIN (LH)

Maria Cláudia Nogueira Zerbini

Códigos de topografia

I. Identificação

Nome do paciente:

Idade: Sexo:

Médico requisitante:_____

Telefone de contato: (__) _____

II. Resumo clínico

_____

- ☐ Biópsia diagnóstica
- ☐ Análise de possível recorrência
- ☐ Ignorado

Linfadenopatia

- ☐ Única
- ☐ Localizada
- ☐ Disseminada
- ☐ Ignorado

Especificar local_____

Massa tumoral

- ☐ Sim
- ☐ Não

Especificar local _____

Comprometimento mediastinal

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Ignorado

Tamanho aproximado ____ cm

Hepatomegalia

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Ignorado

Esplenomegalia

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Ignorado

Hemograma

Hemoglobina ____ g/L

Leucócitos ____ mm^3

Linfócitos ____

Plaquetas ____ mm^3

Outros dados _____

Ignorado

Sintomas constitucionais

- ☐ Não
- ☐ Sim
  - ☐ Febre (> 38°C)
  - ☐ Sudorese noturna
  - ☐ Perda de peso (> 10% do peso nos últimos 6 meses)
  - ☐ Outro (especificar) _____
  - ☐ Ignorado

Antecedentes possivelmente relacionados à patogênese de linfomas

- ☐ Infecção pelo HIV
- ☐ Infecção pelo HTLV-1
- ☐ Infecção pelo EBV
- ☐ Infecção pelo Helicobacter pylori
- ☐ Infecção pelo HHV-8
- ☐ Infecção por hepatite C
- ☐ Doença imune _____
- ☐ Outros (especificar) _____
- ☐ Ignorado

Tempo de duração da doença _____ meses ou anos

Quando da análise de possível recorrência

- ☐ Tempo de doença _____ meses
- ☐ Tempo livre de doença _____ meses
- ☐ Ignorado

Terapia utilizada

- ☐ Radioterapia (quantificar) _____
- ☐ Quimioterapia (especificar) _____
- ☐ Imunoterapia (especificar) _____
- ☐ Ignorado

Tipo histológico (diagnóstico prévio – quando da análise de recorrência)

- ☐ Linfoma de Hodgkin Predominância linfocitária nodular (LH-PLN)
- ☐ Linfoma de Hodgkin clássico (LHC)

- ☐ Esclerose nodular (LHC-EN)
  - ☐ Grau I
  - ☐ Grau II
- ☐ Celularidade mista (LHC-CM)
- ☐ Clássico, rico em linfócitos (LHC-RL)
- ☐ Depleção linfocitária (LHC-DL)
  - ☐ Fibrose difusa
  - ☐ Reticular
- ☐ Outro (especificar) _____

Estádio ao diagnóstico (ver item "X. Apêndice)

- ☐ I
- ☐ II
- ☐ III
- ☐ IV
- ☐ A
- ☐ B
- ☐ E
- ☐ Ignorado

III. Procedimento cirúrgico

Local da biópsia _____

Tipo de biópsia

- ☐ Excisional, linfonodo único
- ☐ Excisional, linfonodos coalescentes
- ☐ Incisional, massa tumoral
- ☐ Linfonodo-satélite
- ☐ Biopsia por agulha grossa ("core" biópsia)
- ☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

Tamanho da peça ___ x ___ x ___ cm

Enviado

- ☐ Intacto
- ☐ Não intacto
- ☐ A fresco
- ☐ Em fixador (especificar) _____
- ☐ Revisão d material externo – especificação_____

Consistência

- ☐ Amolecida
- ☐ Elástica
- ☐ Fibrosa
- ☐ Pétrea

Superfície externa

- ☐ Regular/intacta
- ☐ Irregular

Superfície externa

- ☐ Regular/intacta
- ☐ Irregular

Coloração

- ☐ Homogênea
- ☐ Heterogênea
- ☐ Descrever _____

Superfície de corte

- ☐ Difusa
- ☐ Nodular
- ☐ Fibrótica
- ☐ Sarcomatosa
- ☐ Necrótica
- ☐ Hemorrágica
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Fixação no laboratório
- ☐ Formalina a 10% tamponada
- ☐ Outra (especificar) _____

Material congelado

- ☐ Sim
- ☐ Não

Preparado citológico (imprint ou rasprint)

- ☐ Sim
- ☐ Não

Documentação fotográfica

- ☐ Sim
- ☐ Não

Radiografia

- ☐ Sim
- ☐ Não

Estudos especiais

- ☐ Microbiológico
- ☐ Citometria de fluxo
- ☐ Estudo molecular (especificar) _____
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Principais resultados _____

V. Exame microscópico

Cápsula

- ☐ Normal
- ☐ Espessada
- ☐ Espessada com septos
- ☐ Infiltrada

Padrão arquitetural

- ☐ Mantido
- ☐ Parcialmente alterado
- ☐ Totalmente alterado

Arranjo da proliferação

- ☐ Difusa
- ☐ Nodular, com pequenos nódulos
- ☐ Nodular, com nódulos grandes
- ☐ Nodular e difusa
- ☐ Esboçando nodularidade
- ☐ Imprecisa

Fibrose

- ☐ Ausente
- ☐ Traves finas e incompletas
- ☐ Traves completas delimitando nódulos
- ☐ Traves irregulares
- ☐ Fibrose intersticial

Vascularização

- ☐ Pouco evidente
- ☐ Muita proliferação vascular

Necrose

- ☐ Ausente
- ☐ Pequeno(s) foco(s)
- ☐ Áreas extensas

Fundo celular (R: raros; P: pequena quantidade; M: moderada quantidade; N: numerosos)

- ☐ Linfócitos
- ☐ Plasmócitos
- ☐ Histiócitos
- ☐ Neutrófilos
- ☐ Eosinófilos
- ☐ Granulomas
- ☐ Células estromais (mastócitos, células reticulares, fibroblastos).

Células neoplásicas (A: ausentes; R: raras; P: pequena quantidade; M: moderada quantidade; N: numerosos)

- ☐ Células LP
- ☐ Clássicas
- ☐ Mononucleadas
- ☐ Mumificadas
- ☐ Bizarras
- ☐ Lacunares

Distribuição das células neoplásicas

- ☐ Sinusal
- ☐ Cortical
- ☐ Interfolicular
- ☐ Difusa
- ☐ Irregular

Outros achados relevantes (calcificação, etc.) _____

Classificação histológica (OMS, ver item "X Apêndice")

- ☐ Linfoma de Hodgkin, predominância linfocitária nodular
  - ☐ Sem áreas difusas
  - ☐ Com áreas difusas
  - ☐ Padrão immunoarquitetural (ver item X.2, Apêndice)
    - ☐ A: Clássico – nodular, rico em células B
    - ☐ B: Serpiginoso
    - ☐ C: Células LP (Lymphocyte Predominant) extras nodulares proeminentes
    - ☐ D: Nodular rico em células T

- ☐ E: Difuso (LGCB-RTH-símile ou LDGCB-símile) *
- ☐ F: Difuso em saca-bocado, rico em células B
- ☐ *LGCB-RTH: Linfoma de grandes células B rico em células T e histiócitos; LDGCB: Linfoma difuso de grandes células B

☐ Linfoma de Hodgkin clássico (LHC)
☐ Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular (LHC-EM)
- ☐ Grau I
- ☐ Grau II

☐ Linfoma de Hodgkin clássico, celularidade mista (LHC-CM)
☐ Linfoma de Hodgkin clássico, rico em linfócitos (LHC-RL)
☐ Linfoma de Hodgkin clássico, depleção linfocitária (LHC-DL)
- ☐ Fibrose difusa
- ☐ Reticular

☐ Linfoma de Hodgkin clássico, inclassificável (LHC-I)

Quando mais de um linfonodo for enviado, anotar topografia e número de linfonodos acometidos pelo linfoma
_____

VI. Estádio (ver item "X. Apêndice")

Medula óssea

- ☐ Positiva
  - ☐ % do fragmento acometida: _____%
- ☐ Negativa
- ☐ Não avaliada

Fígado

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo
- ☐ Não avaliado

Baço

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo
- ☐ Não avaliado

Outras topografias (especificar) _____

VII. Técnica imuno-histoquímica

Os seguintes marcadores devem ser utilizados, mencionando-se no resultado se a positividade é nas células neoplásicas ou nas células de fundo: **CD20, CD3, CD15, CD30, EBV/LMP1, PAX5,** EBV-EBER, CD45, OCT2, BOB1, CD57, MUM1 (em negrito os essenciais)

Ver Comentário X.4.

VIII. Diagnóstico final (exemplos)

Biópsia de linfonodo axilar:

– Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular, grau I.

– Linfoma de Hodgkin, predominância linfocitária nodular, padrão imuno arquitetural clássico (tipo A), segundo Fan Z et al, 2003.

IX. Patologista responsável

Nome legível _____

Assinatura _____

CRM _____ Data ___ /___ /___

X. Apêndice

X.1 Roteiro para o processamento do linfonodo

Preferencialmente, o linfonodo (LN) deve ser retirado por inteiro e enviado imediatamente a fresco para o patologista, evitando-se o pinçamento. Embora o tamanho não esteja correlacionado com o envolvimento por neoplasia, se houver LN de vários tamanhos, possíveis de serem retirados, o maior deve ter a preferência. Ao transportar o LN para o serviço de patologia, deve-se ter o cuidado de não ressecá-lo (como ocorre se ele for colocado em gaze). Se o LN for pequeno (< 1 cm), pode ser cortado no maior eixo. Se for maior, secções transversais de 2 a 3 mm de espessura podem ser feitas para o estudo histológico, entre outros. Essas secções devem ser feitas com lâmina afiada e estéril, para evitar contaminações para os estudos microbiológicos e de biologia molecular.

Preparados citológicos (imprints) devem ser feitos e processados de duas maneiras: (1) rapidamente secados ao ar; (2) fixados imediatamente em álcool a 95°. Os primeiros podem ser corados com coloração de Giemsa ou de Leishman e fornecem detalhes especiais para o diagnóstico de leucemias não linfoides, linfoma linfoblástico e linfoma de Burkitt. Além do mais, prestam-se a estudos citoquímicos, como esterase ácida, esterase inespecífica, cloroacetatoesterase, peroxidase, coloração Sudan negro e outros. Os fixados em álcool podem ser corados com HE e fornecem bons detalhes para neoplasias não hematológicas.

Quando a suspeita de processo infeccioso for predominante, fragmentos estéreis devem ser enviados em meios de cultura adequados para estudos microbiológicos. O fixador universal, a formalina a 10% de boa qualidade, tamponada, por no máximo 24 horas, resolve a maior parte dos problemas diagnósticos: coloração HE, colorações especiais, boa parte dos marcadores imuno-histoquímicos e para a pesquisa do EBER/EBV pela hibridação in situ cromogênica. Para todos os demais estudos possíveis que podem ser necessários para o diagnóstico de linfoma, como os de biologia molecular, o rápido processamento do material e seu armazenamento em freezer a –80°C ou em nitrogênio líquido é crucial. É importante ressaltar que cada laboratório deve ter um protocolo por escrito de processamento dos espécimes, que possa ser seguido de forma padronizada. Além disso, a identificação precisa de todos os fragmentos é essencial.

Deve ser ressaltado, que no caso do linfoma de Hodgkin, o diagnóstico anatomopatológico é fundamentado na morfologia ao HE e na confirmação com a técnica imuno-histoquímica. Os exames moleculares (FISH, determinação de clonalidade) não são de utilidade, a não ser em raras situações de diagnóstico diferencial com linfomas não Hodgkin, nas quais esses exames possam eventualmente trazer alguma informação útil.

X.2 Classificação da OMS para os linfomas de Hodgkin

Os linfomas de Hodgkin (LH) são classificados, segundo a OMS (2017), em:

- ☐ LH de predominância linfocitária (nodular, com ou sem áreas difusas) (10%).

A OMS, 2017 recomenda a notificação no laudo do padrão imunoarquitetural do LH-PLN, segundo Fan Z et al, 2003:

- ☐ Padrão immunoarquitetural
  - ☐ A: Clássico – nodular, rico em células B
  - ☐ B: Serpiginoso
  - ☐ C: Células LP extra nodulares proeminentes
  - ☐ D: Nodular rico em células T
  - ☐ E: Difuso (TCRBCL-símile ou DLBCL-símile)
  - ☐ F: Difuso em saca-bocado, rico em células B

pelo fato dos padrões C, D, E e F estarem associados mais frequentemente a doença avançada e maior probabilidade de recorrência quando comparados ao LH-PLN dos padrões A e B

- ☐ LH clássico (90%).
- ☐ Esclerose nodular (graus I e II).
- ☐ Celularidade mista.
- ☐ Rico em linfócitos.
- ☐ Depleção linfocitária (fibrose difusa ou reticular).

Os critérios para se graduar a esclerose nodular em **grau II** são:

- ☐ Mais de 25% de nódulos com padrão em depleção linfocitária.
- ☐ Mais de 25% dos nódulos com proliferação de células de Reed-Sternberg bizarras.
- 75% ou mais de nódulos com proliferação fibro-histiocítica, com células lacunares escassas ou de Hodgkin.
- ☐ A forma sincicial está inclusa no grau II.

Se a esclerose nodular não obedecer a nenhum desses critérios, deve ser graduada como **grau I**. É importante notar que ainda há controvérsias na literatura sobre a relevância da subdivisão da esclerose nodular em graus I e II (ver a seguir).

X.3 Estádio dos linfomas malignos

O estádio de todos os linfomas é feito da seguinte forma, segundo a **classificação de Lugano** (derivado da classificação de Ann Arbour, modificado no Encontro de Costwold):

☐ **Estádio I**: envolvimento de uma única região nodal ou de apenas uma estrutura linfoide tais como o baço, timo, ou anel de Waldeyer.
☐ **Estádio II:** envolvimento de dois ou mais linfonodos ou regiões nodais do mesmo lado do diafragma. Os LN dos hilos pulmonares D e E devem ser contados como regiões separadas. O número de linfonodos envolvidos pode ser indicado na forma subscrita (exemplo, II3).
☐ **Estádio III**: envolvimento de linfonodos ou regiões nodais dos dois lados do diafragma. III-1 é usado para envolvimento do Baço ou linfonodos (LNs) do hilo esplênico, e III-2 para o envolvimento dos LNs para aórticos, ilíacos, inguinais ou mesentéricos.
☐ **Estádio IV:** doença disseminada, multifocal, envolvendo um ou mais órgãos extranodais exceto os designados como E, com ou sem associação com envolvimento nodal (p. ex., fígado, medula óssea).

– E – refere-se a extensão extranodal contígua

– *"Bulky"*- refere-se a massa nodal única ^{3}10cm ou ^{3}1/3 do diâmetro transtorácico a qualquer nível das vértebras torácicas, conforme determinado pela tomografia computadorizada.

– O subscrito **RS**é utilizado para designar o estádio no momento da recorrência.

– O estadiamento pode ser clínico e/ou patológico. Esplenectomia, biópsia hepática, biópsia de LN, e/ou biópsia de medula óssea são mandatórios para se estabelecer o estádio patológico. O estádio patológico de um determinado local é registrado pelo subscrito (ex., M=medula óssea, H=fígado, L=pulmão, O=osso, P=pleura e D=pele).

– Além da ideia de extensão da doença, deve-se associar a informação da presença de sintomas:

☐ A: sem sintomas.
☐ B: com sintomas: febre de origem desconhecida acima de 38°C; sudorese noturna profusa, que necessita de troca das roupas de cama; perda inexplicada de mais de 10% do peso nos 6 meses precedentes ao diagnóstico.*

* **Nota:** O prurido isolado não corresponde ao sintoma B, nem intolerância ao álcool, fadiga ou períodos isolados e curtos de febre associados com episódios infecciosos.

X.4 Comentários sobre achados imuno-histoquímicos

Atualmente, é muito importante a confirmação do diagnóstico de LH por imuno-histoquímica. Primeiramente, é relevante diferenciar os LH clássicos da predominância linfocitária nodular, pois esta apresenta comportamento biológico particular. Também é importante diferenciar os LH dos linfomas não Hodgkin (LNH) e, mais raramente, de metástases de carcinomas ou melanomas. Praticamente todos os LH são originários de células linfoides B foliculares (raríssimos casos T). Existe clara distinção entre os LH de predominância linfocitária nodular e os LH clássicos. Os primeiros apresentam células neoplásicas (L&H) positivas para CD45, CD20, frequentemente para EMA, enquanto são negativas para CD15, CD30 e vírus Epstein-Barr (EBV), seja por imuno-histoquímica (anticorpo anti-LMP1), ou por hibridização in situ (sonda de oligonucleotídeo EBER). Os pequenos linfócitos infiltrantes são, na maioria, de imunofenótipo B.

Os **LH clássicos**apresentam o seguinte perfil de reatividade nas células neoplásicas (Hodgkin e Reed-Sternberg):

☐ **CD30:** por definição, deve ser positivo nos LH clássicos. Artefatos técnicos podem ser responsáveis por sua não expressão. Deve-se lembrar de que o CD30 não é um marcador específico de linhagem ou da neoplasia, podendo ser expresso em imunoblastos B ou T em processos reativos, no LNH de grandes células T/null (menos frequentemente, em outros LNH) e no carcinoma embrionário, entre outros.
☐ **CD15:** a literatura refere positividade deste marcador em cerca de 80 a 90% dos LH clássicos. Na experiência dos autores, esta frequência é um pouco mais baixa (58%), o que pode indicar artefato técnico ou variação geográfica. Este marcador também não é específico, sendo expresso em células mieloides normais e neoplásicas e em adenocarcinomas de vários sítios.
• **CD45 e EMA:** raramente são expressos no LH clássico. Sua utilização em um painel para confirmação de LH clássico só se justifica quando há lençóis de células neoplásicas e não apenas células H-RS esparsas, pois linfócitos que formam rosetas em torno dessas células são positivas para CD45, impedindo a avaliação da real reatividade da célula neoplásica.
☐ **CD20** e outros marcadores linfoides B: embora os LH clássicos sejam neoplasias linfoides B, não costumam expressar estes marcadores. Podem ser positivos nas células H-RS em porcentagens variadas de casos, segundo a literatura. Na experiência dos autores, essa expressão não ultrapassa os 10% dos LH clássicos e geralmente ocorre em intensidades variadas nas células neoplásicas de um mesmo caso, e não em todas elas. Nos casos em que essa expressão é mais pronunciada, há dificuldade em se diferenciar o LH clássico, tanto dos LH -PLN quanto dos LNH de grandes células B, especialmente da variante rica em linfócitos T/histiócitos. A avaliação do painel como um todo pode ser de ajuda na interpretação do caso. O CD20 também é útil na detecção de nódulos, em particular nas lesões que parecem difusas no HE.
• **CD3** e outros marcadores linfoides T: raramente são positivos nas células H-RS. Este marcador é útil para identificar a formação de rosetas de células T em torno das cé- lulas L&P do LH de predominância linfocitária. Nos LH clássicos, a maioria dos linfócitos reativos é de imunofenótipo T. Constituem uma exceção os LH clássicos ricos em linfócitos, que apresentam numerosos linfócitos B infiltrantes, simulando um LH de predominância linfocitária (no entanto, os clássicos são CD15 e CD30+).

☐ **LMP1/EBV:** a detecção do EBV nas células neoplásicas dos LH clássicos é descrita na literatura como sendo da ordem de 30 a 50%. No Brasil, foi detectado EBV (por imuno-histoquímica ou hibridização in situ) em 64% dos casos. Esse achado ajuda a diferenciar os LH clássicos dos LH de predominância linfocitária e dos LNH de grandes células B ou anaplásicos T/null, que costumam ser negativos. Outros marcadores podem ser incluídos em um painel diagnóstico, dependendo dos diferenciais:

☐ Com linfoma não Hodgkin de grandes células anaplásicas T/null: ALK-1, PAX5.

• Com neoplasias não hematológicas (na forma sincicial do LH): pancitoqueratinas (carcinomas), proteína S100, HMB45 e melan-A (melanoma).

• **PAX5:** é um fator de transcrição expresso nas células B desde as fases precoces de sua diferenciação ainda na medula óssea. Tem sido acrescentado no painel para o diagnóstico do linfoma de Hodgkin clássico, pois apresenta padrão de expressão nuclear característico de fraca intensidade, quando comparado ao linfócito B reativo. Auxilia também no diagnóstico diferencial com o LNH de grandes células anaplásicas (sempre negativo), particularmente nos casos em que o CD15 for negativo. Convém ressaltar que no LH de predominância linfocitária nodular, o PAX5 também mostra positividade nuclear de fraca intensidade, não sendo útil para diferenciá-lo do LH clássico.

• **OCT-2 e BOB1:** são fatores de transcrição de células B geralmente expressos nas células LP do LH-PLN e negativos nas células H-RS da forma clássica.

No **LH predominância lonfocitária nodular,**

☐ O imunofenótipo das células neoplásicas, designadas como **células LP**, é CD20+/PAX5+/OCT2+/BOB1+/CD30-/CD15-. O EBV (LMP1 e EBER) é em geral negativo nesse subtipo histológico.

☐ **CD57:** a maioria das células LP é envolta por uma roseta de células CD3 positivas e frequentemente por células CD57 positivas.

☐ **CD21/CD23/CD35**: são muito úteis para marcar a trama de células foliculares dendríticas com arranjo nodular ressaltando a presença dos folículos linfoides. Para lesões que aparecem totalmente difusas no H&E, a imunomarcação com um desses 3 anticorpos é necessária para detectar a presença das células LP em associação com células B pequenas e estruturas foliculares residuais. A detecção de uma de tais áreas é suficiente para excluir o diagnóstico de TCRLBCL.

X.5 Fatores de prognóstico

O modelo prognóstico utilizado para o **linfoma de Hodgkin clássico** na categorização de grupos de baixo e alto riscos é centrado em parâmetros clínicos e laboratoriais, considerados indicativos das alterações moleculares subjacentes. O escore prognóstico internacional (international prognostic score [IPS]) foi definido como o número de fatores prognósticos adversos presentes no diagnóstico de pacientes com estádios avançados de LHC. O modelo estatístico final definido pelos autores incorporou sete fatores prognósticos independentes entre si, relacionados à menor sobrevida livre de progressão (SLP). São representados por: (1) níveis séricos de albumina menor do que 4 g/dL; (2) hemoglobina menor do que 10,5 g/dL; (3) leucocitose (contagem de pelo menos 15.000/mm^3); (4) linfopenia (contagem menor que 600/mm^3 ou correspondente a menos que 8% do total da série branca ou ambos), refletindo a reação inflamatória associada e a liberação de citocinas; (5) sexo masculino; (6) idade maior ou igual a 45 anos; e (7) estádio IV (de acordo com a classificação de Ann Arbor modificada), refletindo o potencial de disseminação da doença.

Tipo histológico: a predominância linfocitária apresenta-se mais frequentemente no estádio I; quando há recidiva, não compromete o prognóstico. A recidiva nos LH clássicos traduz pior prognóstico. Nos estádios I e II, os tipos de celularidade mista e depleção linfocitária estão associados com pior prognóstico. Em relação à graduação do tipo esclerose nodular em graus I e II, ainda não há consenso sobre o seu valor prognóstico. No estudo dos autores, a subdivisão da EN em graus não se correlacionou com sobrevida, mas apenas com o tempo de história da doença, sendo mais curta no grau II (em que foi demonstrada também maior proliferação celular).

No**LH-PLN**, dos padrões imunoarquiteturais C, D, E e F de Fan Z et al, estão associados mais frequentemente a doença avançada e maior probabilidade de recorrência quando comparados ao LH-PLN dos padrões A e B.

X.6 Diagnósticos diferenciais importantes

X.6.1 Linfoma da zona cinzenta

O diagnóstico de linfoma da zona cinzenta deve ser feito quando houver forte expressão de CD15 em uma área característica de linfoma de grandes células B, expressão forte e difusa de CD20 e/ou outro marcador B, como o CD79a, em caso morfologicamente sugestivo de linfoma de Hodgkin clássico, mas muito rico em células neoplásicas grandes (Tabela 1).

Tabela 1 Perfil habitual dos linfomas de Hodgkin clássico e não Hodgkin B mediastinal.

Marcador	Linfoma de Hodgkin clássico	Linfoma de grandes células B (tímico) primário do mediastino
CD45	–	++
CD30	+++	+/–
CD15	++ (em 85% dos casos)	–
Marcador	**Linfoma de Hodgkin clássico**	**Linfoma de grandes células B (tímico) primário do mediastino**
CD20	–/+ fraco	+++
CD79a	–	+++
PAX5	+ fraco	+++
BOB1 e OCT2 (fatores de transcrição indicativos da maquinária da célula B completa)	Geralmente – (um deles ou ambos)	++
MAL	–/+	Geralmente +
CD23	–/+	Geralmente +

X.6.2 Linfoma de Hodgkin clássico e linfoma de grandes células anaplásicas T/null CD30+

Embora estas duas entidades não apresentem uma interface biológica que caracteriza os Linfomas chamados da *zona cinzenta*, são entidades que podem apresentar características morfológicas semelhantes, induzindo a equívocos diagnósticos.

Tabela 2 Perfil imuno-histoquímico comparativo do LHC e do Linfoma não Hodgkin de grandes células anaplásicas.

Marcador	Linfoma de Hodgkin clássico	Linfoma não Hodgkin de grandes células anaplásicas
CD20	– (+ em ~10 a 15%)[1]	–
PAX5	+[2]	–
Pan-T	–	–/+[3]
CD15	+ (~70 a 80%)	– (Raramente +)
CD30	+	+
EBV	+ (~30 a 60%)[4]	–
CD43	Raramente +	Frequentemente +
EMA	Raramente +	Frequentemente +
BNH9	Raramente +	Frequentemente +
Grânulos citotóxicos	–	+
CD246/ALK	–	+ (~60 a 80%)
Análise molecular	Rearranjo de Ig	Rearranjo de RCT

EBV: vírus Epstein-Barr; EMA: antígeno epitelial de membrana; Ig: imunoglobulinas;
RCT: receptor de células T.

[1]: a positividade, quando presente, é heterogênea de célula para célula; [2]: a positividade nuclear é mais fraca nas células de Hodgkin e Reed-Sternberg que nos linfócitos B presentes; [3]: deve-se utilizar amplo espectro de marcadores Pan-T, pois o CD3 é positivo em apenas 25% dos casos; [4]: a frequência da expressão de EBV é maior em países menos desenvolvidos, em indivíduos imunossuprimidos e no tipo de celularidade mista.

X.6.3 Diagnóstico diferencial entre linfoma de grandes células B rico em linfócitos T/ histiócitos (LGCB-RTH) e linfoma de Hodgkin, com predominância linfocitária nodular (LH-PLN)

Tabela 3 Diagnóstico diferencial entre LDGCB-rTH e LH-pln.

Marcador	LGCB-RTH	LH-PLN
Pan-B nas células neoplásicas	+++	+++
BCL-2 nas células neoplásicas	Raramente +	+ (~40%)
Células neoplásicas envoltas em células reticulares dendríticas (CD21 e/ou CD23)[1]	+	–
Pan-B nos pequenos linfócitos	+/–[2]	–[3]
Pan-T nos pequenos linfócitos	–/+	+
Rosetas de linfócitos CD57+	+ (30 a 40%)	Raramente +
CD15	–	–
CD30	–	–
EMA[4]	+	+
EBV	–	–
Pesquisa de rearranjo clonal de Ig nas células neoplásicas[5]	+	+

EMA: antígeno epitelial de membrana; EBV: vírus Epstein-Barr; Ig: imunoglobulinas; +/-: linfócitos B são predominantes; -/+: linfócitos T são menos frequentes que os B, principalmente entre os nódulos de linfócitos B; [1] : este achado independe do fenótipo dos pequenos linfócitos infiltrantes, uma vez que há raros casos de LH-pln com grande número de células T; [2] : os linfócitos B mantêm a nodularidade, mesmo que focalmente; [3] : se houver linfócitos B, são esparsos, sem formação de agregados nodulares; [4]: ambos com 30 a 35% de expressão; [5] : feita por técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) aplicável também em tecidos de parafina.

Bibliografia

Anagnostopoulos I, Hansmann L M, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood 2000; 96:1889-99.

Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP). Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms. Am J Clin Pathol 2003; 119:185-9.

Atayar C, Poppema S. Nodular lymphocyte-predominat Hodgkin's lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW et al. (eds.). Hematopathology. St Louis: Elsevier, 2011. Boudova L, Torlakovic E, Delabie J, Reimer P, Pfistner B, Wiedenmann S et al. Nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histio-cyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. Blood 2003; 102:3753-8.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971; 31:1860-1.

Domizio P, Lowe D (eds.). Reporting histopathology sections. London: Chapman & Hall, 1997.

Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Warnke RA. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. Am J Surg Pathol 2003; 27:1346-56.

Fend F. Classical Hodgkin's lymphoma. In: Jaffe ES , Harris NL, Vardiman J, Campo E, Arbir DA. (eds.). Hematopathology. St Louis: Elsevier, 2011.

Fraga M, Garcia-Rivero A, Sanchez-Verde L, Forteza J, Piris MA. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. Histopathology 2002; 41:216-29.

Gospodarowicz MK, Specht L, Sutcliffe SB. Hodgkin disease. In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (eds.). Prognostic factors in cancer. Berlin: Springer, 1995.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Hematol J 2000; 13:193-207.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998; 339(21):1506-14.

Hasserjian RP, Ott G, Elenitoba-Johnson GSJ, Balague-Ponz O, de Jong D, de Leval L. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008):"Gray zone" lymphomas overlapping with Burkitt lymphoma or classical Hodgkin lymphoma. J Haematopathol 2009; 2:89-95.

Hruban RH, Westra WH, Phelps TH, Isacson C (eds.). Surgical pathology dissection: an illustrated guide. New York: Springer, 1996.

Jaffe ES, Stein H, Swerdlow SH et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. (eds.). WHO Classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. J Clin Oncol 1989; 7: 1630-6.

Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. J Clin Pathol 2002; 55:162-76.

Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, Hsi ED, Kluin P, Natkunam Y et al. Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the Workshop of the XIV Meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. J Hematopathol 2009; 2:211-36.

Souza CA, Vassallo J, Lorand-Metze I. Hodgkin's disease in Brazil: a clinicopathologic study (letter). Haematologica 1997; 82:123.

Stein H, Delsol G, Pileri S et al. Classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Sein H et al. (eds.). WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.

Vassallo J, Lamant L, Brugieres L, Gaillard F, Campo E, Brousset P et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma: report of 10 cases. Am J Surg Pathol 2006; 30(2):223-9.

Vassallo J, Metze K, Traina F, Souza C A, Lorand-Metze I. Expression of Epstein-Barr virus in classical Hodgkin's lymphomas in Brazilian adult patients. Haematologica 2001; 86:1227-8.

Vassallo J, Metze K, Traina F, Souza C A, Lorand-Metze I. Further remarks on the expresssion of CD20 in classical Hodgkin's lymphomas. Haematologica 2002; 87:(3) ELT17.

Vassallo J, Metze K, Traina F, Souza CA, Lorand-Metze I. The relevance of apoptosis-related proteins in classical Hodgkin's lymphomas. Leukemia Lymphoma 2003; 44:483-8.

Zerbini MCN, Soares FA, Morais JC et al. Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfoide de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa. 4. ed. J Bras Patol Med Lab 2011; 47:643-8.

Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshitani R, Warnke RA. AM J Surg Pathol 2003;27:1346-56.

CAPÍTULO 13

HEMATOPATOLOGIA – LINFOMA NÃO HODGKIN

Andréa Rodrigues Cordovil Pires, Marco Antonio Dias Filho, Antonio Corrêa Alves

Códigos de topografia

Códigos CID-O (ver listagem de diagnósticos, item VI)

I. Identificação e resumo clínico

1.1 Amostra

- ☐ Linfonodo – especificar sítio: _____
- ☐ Baço
- ☐ Pele
- ☐ Amígdala
- ☐ Timo
- ☐ Medula óssea
- ☐ Trato gastrintestinal – especificar: _____
- ☐ Outro órgão – especificar: _____
- ☐ Não especificada

II. Dados clínicos relevantes

2.1 Linfadenopatia / lesão

- ☐ Única
- ☐ Localizada
- ☐ Disseminada
- ☐ Massa tumoral
- ☐ Especificar local _____

2.2 Comprometimento mediastinal

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Tamanho aproximado ____ cm

2.3 Hepatomegalia

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Tamanho ____ cm

2.4 Esplenomegalia

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Tamanho _____ cm

2.5 Hemograma

- ☐ Hemoglobina: _____ g/L
- ☐ Leucócitos: _____ mm^3
- ☐ Linfócitos: _____ mm^3
- ☐ Plaquetas: _____ mm^3
- ☐ Outros dados: _____

2.6 Sintomas constitucionais

- ☐ Não
- ☐ Febre (> 38°C)
- ☐ Sudorese noturna
- ☐ Perda de peso (> 10% do peso nos últimos 6 meses)
- ☐ Outros – especificar: _____

2.7 Antecedentes possivelmente relacionados à patogênese de linfomas

- ☐ Infecção pelo HIV
- ☐ Infecção pelo HTLV-1
- ☐ Infecção pelo EBV
- ☐ Infecção pelo *Helicobacter pylori*
- ☐ Infecção pelo HHV8
- ☐ Infecção por hepatite C
- ☐ Doença imune – especificar: _____
- ☐ Outros – especificar: _____
- ☐ Tempo de duração da doença: _____

2.8 Quando em análise de possível recorrência

- ☐ Diagnóstico prévio: _____
- ☐ Estádio no diagnóstico (ver Comentários X.1): _____
- ☐ Tempo de doença: _____ meses
- ☐ Tempo livre de doença: _____ meses

2.9 Terapia utilizada

- ☐ Radioterapia (quantificar): _____
- ☐ Quimioterapia (especificar): _____
- ☐ Imunoterapia (especificar): _____
- ☐ Transplante (especificar): _____
- ☐ Outra (especificar): _____

III. Procedimento cirúrgico

3.1 Procedimento

- ☐ Biópsia por agulha grossa
- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Excisional, linfonodo único
- ☐ Excisional, linfonodos coalescentes
- ☐ Punção aspirativa por agulha fina
- ☐ Outro – especificar: _____

3.2 Natureza da amostra

- ☐ Biópsia diagnóstica
- ☐ Análise de possível recorrência

IV. Exame macroscópico

4.1 Tamanho da amostra: ___ x ___ x ___ cm

4.2 Enviado

- ☐ Intacto
- ☐ Não intacto / seccionado
- ☐ A fresco
- ☐ Fixador: _____

4.3 Superfície externa

- ☐ Regular / bem delimitada
- ☐ Encapsulada
- ☐ Irregular

4.4 Coloração

- ☐ Homogênea – descrever _____
- ☐ Heterogênea – descrever _____

4.5 Consistência

- ☐ Amolecida
- ☐ Elástica
- ☐ Firme
- ☐ Pétrea

4.6 Superfície de corte

- ☐ Difusa
- ☐ Nodular
- ☐ Trabeculada
- ☐ Necrótica
- ☐ Hemorrágica
- ☐ Outra (especificar) _____

4.7 Fixação no laboratório

- ☐ Formalina a 10% tamponada
- ☐ Outra (especificar) _____

4.8 Material congelado

- ☐ Sim
- ☐ Não

4.9 Preparado citológico (“*imprint*” *ou raspado*)

- ☐ Sim
- ☐ Não

4.10 Documentação fotográfica

- ☐ Sim
- ☐ Não

4.11 Estudos especiais

- ☐ Microbiológico
- ☐ Microscopia eletrônica
- ☐ Imuno-histoquímica
- ☐ FISH – sonda: _____
- ☐ Imunofenotipagem por citometria de fluxo
- ☐ Hibridização in situ para EBER-EBV
- ☐ PCR
- ☐ RT-PCR
- ☐ Sequenciamento
- ☐ Espectometria de massa
- ☐ Principais resultados: _____

V. Exame microscópico

5.1 Cápsula

- ☐ Normal
- ☐ Espessada
- ☐ Espessada com septos
- ☐ Infiltrada, com extensão extranodal

5.2 Padrão arquitetural

- ☐ Mantido
- ☐ Parcialmente alterado
- ☐ Totalmente alterado

5.3 Arranjo da proliferação

- ☐ Difusa
- ☐ Nodular, com pequenos nódulos
- ☐ Nodular, com nódulos grandes
- ☐ Nodular e difusa
- ☐ Esboçando nodularidade
- ☐ Pseudofolicular
- ☐ Parafolicular / interfolicular
- ☐ Em padrão da zona do manto
- ☐ Em padrão da zona marginal
- ☐ Em padrão de “céu estrelado”
- ☐ Imprecisa

5.4 Fibrose

- ☐ Ausente
- ☐ Traves finas e incompletas
- ☐ Traves completas delimitando nódulos
- ☐ Traves irregulares
- ☐ Fibrose intersticial

5.5 Vascularização

- ☐ Pouco evidente / preservada
- ☐ Proliferação vascular exuberante

5.6 Necrose

- ☐ Ausente
- ☐ Pequeno(s) foco(s)
- ☐ Áreas extensas

5.7 Fundo celular (R = raros; P = pequena quantidade; M = moderada quantidade; N = numerosos)

- ☐ Linfócitos pequenos: ___
- ☐ Células linfoides grandes: ___
- ☐ Células linfoides médias: ___
- ☐ Células clivadas: ___
- ☐ Células cerebriformes: ___
- ☐ Plasmócitos: ___
- ☐ Histiócitos: ___
- ☐ Neutrófilos: ___
- ☐ Eosinófilos: ___
- ☐ Granulomas: ___
- ☐ Células bizarras: ___
- ☐ Células estromais: ___
- ☐ Inclusões nucleares positivas ao PAS com diástase: ___

5.8 Figuras de mitoses

- ☐ Raras
- ☐ Número moderado
- ☐ Frequentes

5.9 Distribuição das células neoplásicas

- ☐ Sinusal
- ☐ Cortical
- ☐ Interfolicular
- ☐ Difusa
- ☐ Irregular

5.10 Outros achados relevantes

- ☐ Calcificação
- ☐ Necrose
- ☐ Granulomas
- ☐ Padrão do retículo: _____
- ☐ Outros: _____
- ☐ **Diagnóstico final**

Os linfomas não Hodgkin (LNH) são classificados segundo a OMS 2017 (assinaladas em itálico as *formas provisórias* e entre colchetes os códigos CID-O).

6.1 Neoplasias de células linfoides precursoras

- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B (LLL-B)
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, SOE [9811/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes – Leucemia / linfoma linfoblástico B com t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 [9812/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes – Leucemia / linfoma linfoblástico B com t(v;11q23.3); KMT2A rearranjado [9813/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes – Leucemia / linfoma linfoblástico B com t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 [9814/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes – Leucemia / linfoma linfoblástico B com hiperdiploidia [9815/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes – Leucemia / linfoma linfoblástico B com hipodiploidia [9816/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes – Leucemia / linfoma linfoblástico B com t(5;14)(q31.1;q32.1);IGH/IL3 [9817/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes – Leucemia / linfoma linfoblástico B com t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 [9818/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes – Leucemia / linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1- símile [9819/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes – Leucemia / linfoma linfoblástico B com iAMP21 [9811/3]
- ☐ Leucemia / linfoma linfoblástico T (LLA-T) [9837/3]
- ☐ Leucemia linfoblástica de células T precursoras iniciais (ETP-ALL) [9837/3]
- ☐ *Leucemia / linfoma linfoblástico NK* (entidade provisória)

6.2 Neoplasias de células linfoides B maduras

- ☐ Leucemia linfoide crônica / linfoma linfocítico (LLC / LL) [9823/3]
  - ☐ Linfocitose de células B monoclonal, tipo linfoma linfocítico [9823/1]
  - ☐ Linfocitose de células B monoclonal, não tipo linfoma linfocítico [9591/1]
- ☐ Leucemia pró-linfocítica B (LP-B) [9833/3]
- ☐ Linfoma B da zona marginal esplênica (LZME) [9689/3]
- ☐ Tricoleucemia (TRL) [9940/3]
- ☐ Linfoma / leucemia esplênica de células B, inclassificável [9591/3]
  - ☐ Linfoma esplênico difuso de polpa vermelha, com linfócitos B pequenos [9591/3]
  - ☐ Tricoleucemia-variante (TRL-V) [9591/3]
- ☐ Linfoma linfoplasmocítico (LLPL) [9671/3]
  - ☐ Macroglobulinemia de Waldeström (MW) [9761/3]
- ☐ Gamopatia monoclonal IgM de significado indeterminado [9761/1]
- ☐ Doenças da cadeia pesada (DCP) [9762/3]
  - ☐ Doença da cadeia pesada alfa [9762/3]
  - ☐ Doença da cadeia pesada gama [9762/3]
  - ☐ Doença da cadeia pesada Mu [9762/3]
- ☐ Neoplasias de plasmócitos
  - ☐ Gamopatia monoclonal não IgM de significado indeterminado (MGUS) [9765/1]
  - ☐ Mieloma múltiplo (MM) [9732/3]
  - ☐ Plasmocitoma solitário do osso [9731/3]
  - ☐ Plasmocitoma extraósseo [9734/3]
  - ☐ Doença de depósito de imunoglobulina monoclonal – amiloidose primária [9769/1]
  - ☐ Doenças de depósito de cadeias leve e pesada da imunoglobulina [9769/1]
- ☐ Linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfoide associado à mucosa (linfoma MALT) [9699/3]
- ☐ Linfoma da zona marginal nodal (LZMN) [9699/3]
  - ☐ Linfoma da zona marginal nodal pediátrico (LZMN-P) [9699/3]

- ☐ Linfoma folicular (LF) [9690/3]
  - ☐ Grau 1 [9695/3]
  - ☐ Grau 2 [9691/3]
  - ☐ Grau 3A [9698/3]
  - ☐ Grau 3B [9698/3]
  - ☐ Neoplasia folicular "in situ" [9695/1]
  - ☐ Linfoma folicular tipo duodenal [9695/3]
- ☐ Linfoma folicular tipo pediátrico (LF-P) [9690/3]
- ☐ Linfoma de grandes células B com rearranjo IRF4 [9698/3]
- ☐ Linfoma centrofolicular primário da pele (LF-Pele) [9597/3]
- ☐ Linfoma de células do manto (LCM) [9673/3]
  - ☐ Neoplasia de células do manto "in situ" [9673/1]
- ☐ Linfoma difuso de grandes células B, SOE (LDGCB, SOE) [9680/3]
  - ☐ Subtipo de células B do centro germinativo [9680/3]
  - ☐ Subtipo de células B ativadas [9680/3]
- ☐ Linfoma de grandes células B, rico em células T e em histiócitos (LGCB-RTH) [9688/3]
- ☐ Linfoma difuso de grandes células B do sistema nervoso central (LDGCB-SNC) [9680/3]
- ☐ Linfoma difuso de grandes células B primário cutâneo, tipo "da perna" (LDGCB-perna) [9680/3]
- ☐ Linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo, SOE (LDGCB-EBV+) [9680/3]
- ☐ Úlcera mucocutânea EBV-positiva [9680/1]
- ☐ Linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica (LD-GCB-IC) [9680/3]
- ☐ Granulomatose linfomatoide (GL) [9766/1]
  - ☐ Grau 1 ou 2 [9766/1]
  - ☐ Grau 3 [9766/3]
- ☐ Linfoma de grandes células B primário do mediastino (tímico) (LGCB-Med) [9679/3]
- ☐ Linfoma de grandes células B intravascular (LGCB-IV) [9712/3]
- ☐ Linfoma de grandes células B ALK-positivo (LGCB-ALK+) [9737/3]
- ☐ Linfoma plasmablástico (LPb) [9735/3]
- ☐ Linfoma primário de efusões (LPE) [9678/3]
- ☐ Doenças linfoproliferativas associadas ao HHV8
  - ☐ Linfoma de grandes células B HHV8-positivo (LGCB-HHV8+) [9738/3]
  - ☐ Doença linfoproliferativa germinotrópica HHV8-positiva [9738/1]
- ☐ Linfoma de Burkitt (LB) [9687/3]
- ☐ Linfoma de Burkitt com aberração 11q (LB-11q) [9687/3]
- ☐ Linfomas de células B de alto grau
  - ☐ Linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 (LNH "double-hit" ou "triple-hit") [9680/3]
  - ☐ Linfoma de células B de alto grau, SOE [9680/3]
- ☐ Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre o LDGCB e o linfoma de Hodgkin (LBI-LDGCB/LH) [9596/3]

6.3 Neoplasias de células T e NK maduras

- ☐ Leucemia pró-linfocítica de células T (LPL-T) [9834/3]
- ☐ Leucemia linfocítica de células T granulares grandes (LLTGG) [9831/3]
- ☐ Doença linfoproliferativa crônica de células NK (DLPC-NK) [9831/3]
- ☐ Leucemia agressiva de células NK (LA-NK) [9948/3]
- ☐ Linfoma sistêmico de células T EBV+ pediátrica (DLPST-EBV+I) [9724/3]
- ☐ Doença linfoproliferativa hydroa vacciniforme-símile (LHV) [9725/3]
- ☐ Leucemia / linfoma de células T do adulto (LLTA) [9827/3]
- ☐ Linfoma de células NK / T, tipo nasal (LNK/T-nasal) [9719/3]
- ☐ Linfoma de células T intestinal

- ☐ Linfoma de células T associado à enteropatia (LT-E) [9717/3]
- ☐ Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico (LT-EM) [9717/3]
- ☐ Linfoma de células T intestinal, SOE (LT-I) [9717/3]
- ☐ Doença linfoproliferativa indolente de células T do trato gastrintestinal (DLIT-TGI) [9702/1]

☐ Linfoma de células T hepatoesplênico (LT-HE) [9716/3]

☐ Linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile (LT-SPS) [9708/3]
☐ Micose fungoide (MF) [9700/3]
☐ Síndrome de Sézary (SS) [9701/3]
☐ Doenças linfoproliferativas de células T CD30 positivas primárias da pele
- ☐ Papulose linfomatoide (PL) [9718/1]
- ☐ Linfoma de grandes células anaplásico primário da pele (LGCA-pele) [9718/3]

☐ Linfoma de células T gama-delta primário da pele (LTGD-pele) [9726/3]
☐ Linfoma agressivo de células T citotóxicas CD8 positivas, epidermotrópico primário da pele [9709/3]
☐ Linfoma de células CD8 positivas primário cutâneo acral [9709/3]
☐ Linfoma de células T pequenas / médias CD4 positivas, primário da pele [9709/3]
☐ Linfoma de células T periféricas, SOE (LTP, SOE) [9702/3]
☐ Linfoma de células T angioimunoblástico (LTAI) [9705/3]
☐ Linfoma de células T foliculares [9702/3]
☐ Linfoma de células T periféricas nodal com fenótipo T-auxiliar folicular [9702/3]
☐ Linfoma de grandes células anaplásico, ALK positivo (LGCA-ALK+) [9714/3]
☐ Linfoma de grandes células anaplásico, ALK negativo (LGCA-ALK-) [9715/3]
☐ Linfoma de grandes células anaplásico associado a implante mamário [9715/3]

6.4 Neoplasias de células dendríticas e histiocitárias

☐ Sarcoma histiocítico [9755/3]
☐ Histiocitose de células de Langerhans, SOE [9751/1]
☐ Histiocitose de células de Langerhans, monostótica [9751/1]
☐ Sarcoma de células de Langerhans [9756/3]
☐ Tumor de células dendríticas indeterminado [9757/3]
☐ Sarcoma de células dendríticas interdigitantes [9757/3]
☐ Sarcoma de células dendríticas foliculares [9758/3]
☐ Tumor de células reticulares fibroblásticas [9759/3]
☐ Doença de Erdheim-Chester [9749/3]

6.5 Doenças linfoproliferativas associadas a imunodeficiência

☐ Doença linfoproliferativa pós-transplante polimórfica [9971/1]
☐ Doença linfoproliferativa pós-transplante monomórfica de células B
☐ Doença linfoproliferativa pós-transplante monomórfica de células T/NK

6.6 Exemplo de laudo anatomopatológico

Informes clínicos: linfadenopatia generalizada e esplenomegalia.

Material: linfonodo cervical.

Macroscopia: recebido em formalina tamponada 10%, espécime cirúrgico constituído por um linfonodo de 1,5 x 1,2 x 1,0 cm, com superfície externa ora lisa e encapsulada, ora irregular, com consistência elástica; a superfície de corte é pardacenta e homogênea. Todo o material incluído em dois blocos. Mapa de clivagem: B1-1F, B2-2F.

Microscopia: cortes histológicos de linfonodo mostrando arquitetura geral completamente desorganizada pela proliferação ora difusa, ora vagamente nodular constituída por pequenos linfócitos clivados de contornos arredondados, com citoplasma escasso, cromatina densa e sem nucléolos visíveis. Presença de histiócitos epitelioides e células foliculares dendríticas dispersas, além de hialinização focal nas vênulas de endotélio alto. Os achados sugerem linfoma não Hodgkin de pequenas células, sendo indicado o estudo imuno-histoquímico para definição.

Imuno-histoquímica:

- ☐ CD20: positivo difusamente na membrana das células neoplásicas.
- CD3: revela linfócitos T reacionais dispersos.
- CD5: presença de coexpressão anômala nas células B neoplásicas.
- Ciclina D1: positividade intensa nuclear nas células neoplásicas.
- CD23: negativo nas células neoplásicas.
- CD10: negativo nas células neoplásicas.
- BCL-6: negativo nas células neoplásicas.
- Ki-67: índice proliferativo de 35% nas células neoplásicas.

Diagnóstico: linfoma de células do manto clássico (OMS, 2017) com índice proliferativo de 35%.

VII. Comentários

Os linfomas não Hodgkin devem ser diagnosticados de acordo com a classificação da OMS 2017, incorporando os resultados imuno-histoquímicos e de patologia molecular ao laudo histopatológico. No entanto, em casos de urgências diagnósticas, como leucemias / linfomas linfoblásticos e linfoma de Burkitt, onde qualquer atraso pode ser prejudicial ao paciente, deve-se redigir um laudo provisório com indicação de que exames adicionais estão em andamento. Caso o laboratório não realize exames imuno-histoquímico e/ou de patologia molecular, deve ser indicada a necessidade de avaliação imuno-histoquímica e/ou molecular para complementação diagnóstica.

7.1 Classificação da OMS 2017 para os linfomas não Hodgkin

A 4ª edição revisada da classificação dos linfomas da OMS 2017 é a continuidade da atualização das classificações de Kiel (1969), REAL (1994) e OMS (2001 e 2008). Esta nova revisão incorpora informações de achados clínicos, morfologia, imunofenotipagem e patologia molecular / genética para refinar as entidades já reconhecidas e descrever entidades novas e provisórias. Mantém sua importância por alcançar alta reprodutibilidade diagnóstica entre os patologistas (> 85%) com grande relevância clínica. Alguns pontos gerais e novidades dessa última classificação merecem destaque:

- ☐ Reconhecimento de lesões iniciais: neoplasia folicular "in situ" no linfoma folicular, neoplasia de células do manto "in situ" no linfoma de células do manto, linfocitose B monoclonal na leucemia linfoide crônica / linfoma linfocítico e gamopatia monoclonal de significado indeterminado IgM e não IgM relacionadas ao linfoma linfoplasmocítico e ao mieloma múltiplo, respectivamente.
- ☐ Fim do subtipo "Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre o linfoma de grandes células B difuso e o linfoma de Burkitt", que foi substituído pelo grupo "Linfoma de células B de alto grau", que engloba 2 entidades: o "linfoma de células B de alto grau, SOE" e o "linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6" (também conhecidos como linfomas tipo "double-hit" ou "triple-hit"). Importante ressaltar que para realizar este último diagnóstico é necessária realização de exame de patologia molecular, como o FISH, para confirmação das mutações genéticas. A pesquisa por imuno-histoquímica da superexpressão das proteínas MYC, BCL2 e BCL6, produzidas por esses genes não é suficiente para definir este subtipo, pois apesar da maioria dos linfomas de células B de alto grau tipo "double-hit" (definidos por exames de patologia molecular) serem também "duplo-expressores" (definidos por imuno-histoquímica), o inverso não é verdade – a maior parte dos linfomas "duplo-expressores" definidos por imuno-histoquímica não apresenta as translocações associadas nas análises moleculares. A OMS recomenda que estas análises sejam realizadas em todos os linfomas de grandes células B difusos, preferencialmente por métodos de patologia molecular, como o FISH, mas também reconhece a possibilidade de utilizar a imuno-histoquímica como ferramenta de pré-seleção.
- ☐ Reconhecimento de variantes do linfoma folicular: linfoma folicular tipo duodenal, linfoma folicular testicular, linfoma folicular tipo pediátrico e linfoma folicular variante difusa, sendo os 3 primeiros caracterizados por curso indolente e excelente sobrevida global e os 3 últimos por frequente imuno-negatividade para BCL2.
- ☐ Manutenção da graduação do linfoma folicular: os linfomas foliculares são classificados em grau 1 e 2 de baixo grau (grau 1: 0 a 5 centroblastos por CGA 40x; grau 2: 6 a 15 centroblastos por CGA 40x) e grau 3 (mais do que 15 centroblastos por CGA 40x; 3A – centrócitos presentes; e 3B – grupos sólidos de centroblastos) e nos padrões folicular (> 75% de padrão folicular), folicular e difuso (25 a 75% de padrão folicular), focalmente folicular (< 25%) e difuso (0%). Áreas difusas contendo mais de 15 centroblastos por CGA 40x são diagnosticadas como linfoma difuso de grandes células B com linfoma folicular grau 1, 2, 3A ou 3B associado.

☐ Recomendação de subclassificação do linfoma de grandes células B difuso em "subtipos moleculares" por exame imuno-histoquímico, como alternativa aceitável à técnicas de expressão gênica: tipo "células B do centro germinativo" (CGB, melhor prognóstico) e tipo "células B ativadas" (CBA, pior prognóstico). Uma grande variedade de algoritmos imuno-histoquímicos foi proposta para essa subclassificação, mas com resultados pouco reprodutíveis. O comitê da OMS recomenda a subclassificação na prática diagnóstica diária, já que há estratégias terapêuticas para o tratamento diferenciado e específico para os LDGC-CGB e os LDGC-CBA e detalha o algoritmo de Hans, enfatizando que outros esquemas podem ser utilizados e que o algoritmo utilizado deve ser especificado no laudo.

☐ Nova entidade: linfoma de grandes células B com rearranjo IRF4/MUM1, caracterizado por ocorrer em crianças e adultos jovens, na região da cabeça e pescoço, com bom prognóstico. Exibe na IHQ: MUM1+, BCL6+, CD10+ em 2/3 dos casos e BCL2+ em 2/3 dos casos. O rearranjo do gene *IRF4/MUM1* pode ser confirmado por FISH, que ocasionalmente detecta também rearranjo do gene *BCL6*, mas não dos genes *BCL2* e *CD10*.

☐ Criação do grupo "Doenças linfoproliferatvas associadas ao HHV8", englobando o linfoma de grandes células B HHV8-positivo e a doença linfoproliferativa germinotrópica HHV8-positiva. A Doença de Castleman multicêntrica, apesar de não neoplásica, foi incluída para auxiliar o entendimento da fisiopatologia.

☐ Melhor entendimento e expansão do grupo dos linfomas anaplásicos de grandes células, com reconhecimento de novas translocações, além do gene *ALK*, associadas a prognóstico – *DUSP22* ou *IRF4/MUM1* (presentes em 30% dos casos ALK-negativos, conferindo melhor prognóstico) e *TP63* (presente em 8% dos casos ALK-negativos, conferindo pior prognóstico). Adição de nova entidade: linfoma de grandes células anaplásico associado a implante mamário.

☐ Melhor entendimento e expansão do grupo dos linfomas de células T periféricos, com adição de 2 novas entidades: o linfoma de células T foliculares e o linfoma de células T periféricas nodal com fenótipo T-auxiliar folicular.

☐ Criação do grupo "Linfoma de células T intestinal", para reunir as entidades relacionadas: linfoma de células T associado à enteropatia, linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico, linfoma de células T intestinal, SOE e doença linfoproliferativa indolente de células T do trato gastrintestinal.

O diagnóstico de LNH deve ser único e enquadrado em uma das entidades da lista da OMS 2017. Se o laboratório não possuir condições técnicas para essa precisão, o patologista deverá passar para o clínico / cirurgião algum resultado parcial, por exemplo, linfoma B ou T, linfoma de células pequenas ou grandes, linfoma com baixo ou alto índice proliferativo. Com esses dados, o médico assistente poderá avaliar melhor o paciente enquanto aguarda o laudo definitivo. O diagnóstico definitivo de linfoma de baixo ou alto grau deve ser sempre evitado. Desde 1994, com a classificação REAL e depois com as classificações da OMS (2001 e 2008), houve uma mudança de paradigma quando foram reconhecidas entidades que possuem substrato clínico, morfológico, imunológico e genético.

7.3 Patologia molecular

A patologia molecular é um "ponto de não retorno" na evolução da Patologia.

Por mais de dois séculos a Patologia foi baseada em morfologia celular, arquitetura tecidual e correlação clínico-patológica.

Há cerca de meio século foi desenvolvida a primeira técnica de patologia molecular: a imuno-histoquímica, identificando antígenos proteicos (moléculas) através de anticorpos específicos com visualização por sistemas enzimáticos cromogênicos em microscópio convencional. Isso causou uma revolução: novas classificações e diagnósticos mais precisos com relevância terapêutica evidenciaram o papel-chave do Patologista no tratamento oncológico.

A evolução natural foi a imersão em níveis cada vez mais profundos: a exploração do DNA e o RNA, utilizando técnicas mais recentes, como hibridização "in situ" fluorescente (FISH) e cromogênica (CISH), reação em cadeia da polimerase (PCR), perfil de expressão gênica (GEP), sequenciamento gênico e outras técnicas genéticas, que comentaremos brevemente a seguir, com referências bibliográficas selecionadas para auxiliar a iniciar o estudo e desmistificar o assunto.

Numerosas anormalidades moleculares já foram e continuam sendo descritas em linfomas. Muitas se mostraram importantes para explicar os mecanismos moleculares subjacentes envolvidos nos linfomas e acabaram sendo incorporadas como mutações diagnósticas, preditivas e/ou prognósticas.

De forma geral, quatro tipos de anormalidades moleculares estão envolvidas na oncogênese dos linfomas e demais neoplasias: mutações pontuais, translocações, amplificações e deleções de genes. Várias técnicas estão disponíveis para detectar essas anomalias moleculares, cada uma com sua especificidade e aplicação, que devem ser conhecidas pelos Patologistas: PCR, análise citogenética convencional, FISH, CISH, arranjo CGH ou perfil de expressão gênica usando *microarrays* de DNA.

Para uma consulta mais detalhada da utilização da Patologia Molecular nos linfomas recomendamos a leitura do capítulo 6 da referência bibliográfica 12 (vide abaixo).

7.3.1 Imuno-histoquímica (IHQ)

Os estudos imuno-histoquímicos são particularmente úteis na distinção entre condições reativas e linfomas, distinção entre linfomas e outras neoplasias, classificação dos linfomas, determinação de prognóstico, estadiamento dos linfomas e determinação de alvos moleculares para terapia-alvo personalizada (ex. CD20, CD30, BCL2, ALK.). A imuno-histoquímica é imprescindível para a adequada classificação dos linfomas – não é mais cabível realizar diagnóstico e classificação dos linfomas sem sua utilização de rotina.

A lista de anticorpos primários é grande e em contínuo crescimento, tendo sido desenvolvido esquema para padronização da nomenclatura: a terminologia CD ("*clusters of differentiation*") inclui números atribuídos a vários anticorpos / clones que reagem com os mesmos antígenos ou similares expressos em células hematolinfoides. Os números são atribuídos nos International Leukocyte Workshops com terminologia unificada facilitando a comunicação e a comparação de resultados, indo de CD1 até CD371 (últimas adições *no Human Leukocyte Differentiation Antigen workshop – HLDA10*, Wollongong, Austrália, 2014), e alguns números podem ter subtipos, como CD1a, CD1b, CD1c.

Atualmente, quase todos os marcadores linfoides são facilmente demonstráveis em secções de parafina, após recuperação antigênica eficaz. É importante que a interpretação da imuno-histoquímica seja utilizada no contexto da morfologia (arquitetural e celular). Deve-se observar se as células de interesse estão adequadamente imunomarcadas – o padrão de coloração deve ser correto para cada anticorpo em questão, por exemplo: a coloração de membrana para a maioria dos marcadores de leucócitos; coloração nuclear para a proteína TdT, PAX5, MUM1 e SO11; marcação citoplasmática para CD79a, BCL2, mieloperoxidase etc. A utilização de controles externos é imprescindível para todos os marcadores, de preferência localizados na mesma lâmina do caso em estudo.

Os marcadores mais importantes a serem utilizados na prática e que costumam funcionar em tecidos fixados e incluídos em parafina estão descritos na tabela 1 e os painéis IHQ básicos para os principais tipos de linfoma não Hodgkin são apresentados na tabela 2.

Tabela 1: Anticorpos primários mais frequentemente utilizados para a classificação dos linfomas e das neoplasias hematopoéticas.

Antígeno	Marcação e informações relevantes
ALK1	Linfoma anaplásico de grandes células. As células normais (incluindo células linfoides) são todas negativas para ALK, exceto algumas células raras no sistema nervoso central. É expresso no linfoma anaplásico de grandes células ALK+, raros linfomas de grandes células B, na histiocitose sistêmica ALK+, em parte dos tumores miofibroblásticos inflamatórios, rabdomiossarcomas e em subgrupo de adenocarcinomas pulmonares. A distinção dos linfomas anaplásicos de grandes céluas entre ALK+ ou – é de fundamental importância para tratamento e prognóstico dos pacientes
BCL2	Subgrupo de linfócitos. É útil para distinguir entre linfoma folicular (BCL2+) e hiperplasia folicular reativa (BCL2-); não é útil na classificação dos linfomas de pequenas células B, porque muitos desses linfomas diferentes são BCL2+.

BCL6	Marcador de células centrofoliculares (nuclear), normalmente expresso em células B dos centros germinativos, nas células CD30+ perifoliculares e em subpopulação rara de células T foliculares auxiliares. Entre os linfomas, mostram imunorreatividade para BCL6: linfoma folicular, alguns casos de linfoma de grandes células B, linfoma de Burkitt, alguns casos de linfoma anaplásico de grandes células, linfoma de células T angioimunoblástico, linfoma de células Tfh e as células L&H do linfoma de Hodgkin tipo predomínio linfocitário nodular. Outro soro que identifica origem em centro germinativo é o LMO2.
BRAF V600E	Novo marcador para tricoleucemia; pode ser utilizado para diagnóstico e detecção de doença residual mínima
CD1a	Célula T tímica imatura, Histiocitose de células de Langerhans, Sarcoma de células de Langerhans.
CD2	Marcador pan-T sensível e específico. Mais caro do que CD3, pode ser utilizado como marcador complementar, quando necessário. A coloração é frequentemente na zona de Golgi e membrana celular.
CD3	Célula T, célula NK. Marcador pan-T mais comumente utilizado na prática diagnóstica de rotina.
CD4	Célula T auxiliar e histiócitos / monócitos
CD5	Célula T madura e um pequeno subgrupo de células B. Positivo no linfoma linfocítico / leucemia linfoide crônica e linfoma de células do manto, a coloração é frequentemente mais fraca em comparação com as células T reativas ao fundo. Cerca de 10% dos linfomas de grandes células B também são CD5+.
CD7	Célula T imatura e madura, célula NK. Marcador pan-T que se expressa no início de desenvolvimento de células T. Particularmente útil para demonstrar a linhagem T no linfoma linfoblástico, se CD3 for negativo.
CD8	Célula T citotóxica
CD10	Célula B-CG, T-CG, CPL e granulócitos. É o antígeno comum da leucemia linfoblástica aguda (CALLA), normalmente expresso por células centrofoliculares e células linfoides imaturas. Algumas células estromais fusiformes e todos os neutrófilos também são CD10+ (servindo como controle positivo interno). É positivo nos seguintes tipos de linfoma: linfoma folicular, linfoma de Burkitt, alguns casos de linfoma de grandes células B, linfoma / leucemia B linfoblástica, linfoma de células T angioimunoblástico e linfoma de células Tfh. Pode marcar outras neoplasias, como hepática e renal.
CD15	Marcador para células mieloides normais e neoplásicas e linfoma de Hodgkin clássico.

CD20	Célula B madura, exceto o plasmócito. Muito sensível (> 95% de linfomas de células B são positivos); embora a coloração em LLC-B seja muitas vezes fraca, é um excelente marcador pan-linfoide B; apresenta o inconveniente de não marcar bem precursores B (leucemia / linfoma linfoblástico B) e linfomas com diferenciação plasmocítica (linfoma linfoplasmocítico, plasmocitoma, vários linfomas de grandes células, variante imunoblástica); não marca neoplasias B após tratamento com o anticorpo monoclonal anti-CD20, pode marcar linfoma de Hodgkin clássico de maneira heterogênea.
CD21 e CD35	Células foliculares dendríticas, subgrupo de células B. As células foliculares dendríticas são proeminentes nos seguintes tipos de linfoma: linfoma de células do manto (dispersos ou emaranhados nodulares), linfoma de células T angioimunoblástico (redes extrafoliculares perivasculares), linfoma de Hodgkin nodular de predominância linfocitária (tramas nodulares) e linfoma de Hodgkin clássico nodular rico em linfócitos (tramas nodulares). Positivo nos sarcomas de células foliculares dendríticas.
CD23	Células foliculares dendríticas, subgrupo de células B. Expresso na maior parte dos casos de leucemia linfocítica crônica de células B / linfoma linfocítico (a coloração pode ser focal e irregular, e pode limitar-se às células maiores). CD23 também cora células dendríticas foliculares, podendo substituir o CD21. Tipicamente positivo na variante difusa do linfoma folicular.
CD30	Marcador para as células linfoides ativadas; algumas células CD30+ são normalmente encontradas na região perifolicular. Existe aumento das células CD30+ nas hiperplasias linfoides reacionais. A coloração deve estar na membrana celular e na zona de Golgi; a coloração citoplasmática pura deve ser considerada inespecífica. É positivo em: linfoma de Hodgkin clássico (células de Reed-Sternberg e variantes), linfoma anaplásico de grandes células e alguns linfomas de grandes células B e linfomas T periféricos. O CD30 também é positivo no carcinoma embrionário. O teste de expressão de CD30 nas neoplasias tem sido muito requisitado devido ao desenvolvimento de terapia alvo com brentuximab vedotin.
CD34	Positivo em cerca de 40% das leucemias mieloides agudas e 70% das leucemias / linfomas linfoblásticos B; pode estar presente em várias outras neoplasias (vasculares, fusocelulares).
CD43	Células T e mieloides: altamente sensível para a linhagem T, mas não muito específico (muitas neoplasias de células B podem ser CD43+), pois também cora histiócitos e células mieloides, bem como os seus tumores. A expressão em células B pode ser estimulada em infecção por EBV. A melhor utilidade é para o diagnóstico de linfomas de pequenas células B (procurando pela expressão aberrante nessas células).

CD45 (LCA)	Positivo em todas as células normais linfoides (linhagens B, T ou NK), exceto os plasmócitos. Útil na distinção de neoplasias indiferenciadas; sua positividade afasta outras neoplasias não hematológicas, como carcinomas, melanoma, sarcomas; pode ser negativo em até metade de alguns tipos de linfoma de grandes células, como o linfoma de grandes células anaplásico. As células de Reed-Sternberg (do linfoma de Hodgkin clássico) são CD45-. Se os achados histológicos de HE são de linfoma não Hodgkin, geralmente não é necessário testar CD45: pode-se seguir diretamente para marcadores de linhagem (por exemplo, CD20, CD3).
CD45RB	Pan-leucocitário
CD45RO	Marcador sensível, mas pouco específico para a linhagem T: 80 a 90% dos linfomas de células T periféricos são CD45RO+. Alguns linfomas de células T podem ser CD3- CD45RO+. Atentar-se para o fato de os linfomas T linfoblásticos serem frequentemente CD45RO- (enquanto CD43+) e o anticorpo também corar histiócitos e células mieloides, assim como os seus tumores. Casos raros de linfomas de células B (até 5%, predominando nos linfomas de grandes células B) podem ser CD45RO+. De fato, uma subpopulação de células B normais é CD45RO+
CD56	Células NK/T e mieloma múltiplo. Melhor marcador de linfomas de células NK, não é inteiramente específico para os linfomas de NK; alguns linfomas de células T também podem ser positivos, especialmente os que expressam receptores de células T gama/delta. Também é expresso em plasmócitos neoplásicos e células não hematolinfoides e seus tumores, como células neurais e células neuroendócrinas. Assim, o diagnóstico de linfoma de células NK deve ser suportado pela expressão de outros marcadores linfoides.
CD57	Células NK. Não tem muita utilidade: seu valor no diagnóstico de linfoma de Hodgkin nodular de predominância linfocitária é limitado e o CD56 é melhor marcador de células NK.
CD68	Marcador histiocitário – neoplasias histiocíticas e leucemia monoblástica.
CD76 / DBA44	Marcador de células B, principalmente da tricoleucemia, em que é positivo em mais de 95% dos casos; pode ser positivo em menos de 20% dos demais linfomas B de pequenas células.
CD79a	Célula B, plasmócitos. Bom marcador pan-B sensível e bem específico; costuma marcar neoplasias B mais imaturas até com diferenciação plasmocitária; positivo em aproximadamente 50% dos casos de plasmocitoma, pode ser positivo em alguns linfomas / leucemias linfoblásticos T; pode marcar linfoma de Hodgkin clássico.

CD99	Células precursoras. Inicialmente descrito para o sarcoma de Ewing / PNET, o CD99 é expresso em cerca de 70% dos linfomas / leucemias linfoblástica. Eventualmente, outros linfomas podem ser positivos para CD99 (grandes e pequenas células B), além de uma gama de neoplasias não hematológicas (sarcomas, meningiomas, tumor fibroso solitário).
CD117	Célula progenitora, promielócitos, mastócitos.
CD123	Célula plasmocitoide dendrítica e seus tumores.
CD138	É expresso na membrana celular de plasmócitos, plasmablastos e alguns imunoblastos. Assim, pode ajudar no diagnóstico de plasmocitoma. No entanto, CD138 não é específico para a linhagem hematolinfoide. Um fenótipo "apenas CD138+" não é suficiente para definir o diagnóstico de neoplasia de plasmócitos – deve-se procurar uma positividade para outros marcadores linfoides, como CD45, já que carcinomas também podem ser CD138+.
Ciclina D1	Plasmocitoma, linfoma de células do manto : marcador muito útil, positivo em quase todos os linfomas de células do manto. A coloração deve ser nuclear. Os anticorpos eram difíceis de trabalhar no passado: a coloração podia ser fraca e focal, ou mostrava coloração citoplasmática inespecífica sem coloração nuclear específica. A situação mudou e melhorou muito com a chegada dos anticorpos monoclonais de coelho (SP4), cuja coloração nuclear é facilmente detectada. A amígdala normal é um tecido excelente para controle externo – células endoteliais, histiócitos e células suprabasais no epitélio escamoso estratificado exibem positividade multifocal fraca a moderada e células linfoides normais são totalmente negativas. Pode ser positivo (focal e fraco) em mielomas (25%), LLC/LL-B, tricoleucemias e neoplasias não hematológicas.
CXCL13	Célula Tfh, linfomas angioimunoblásticos e linfomas nodais Tfh.
DBA44	Células cabeludas, subgrupos de células B
IgA, IgD, IgM, IgG, IgG4	Imunoglobulinas. A relação IgG / IgG4 é útil para o diagnóstico da Doença esclerosante relacionada à IgG4
Kappa e Lambda	Cadeias leves da imunoglobulina. A detecção do componente citoplasmático é mais fácil; a restrição de uma dessas cadeias favorece o diagnóstico de neoplasia (as hiperplasias mostram padrão policlonal, ou seja, expressão balanceada de ambas as cadeias leves) e ainda a sua origem linfoide B (já que neoplasias com diferenciação plasmocitária costumam ser CD20-). Não é incomum ver coloração forte do fundo por causa da presença de Ig nos fluidos do soro que banham os tecidos. A Ig sérica também pode ser absorvida, de maneira inespecífica, pelas células. Assim, a coloração é considerada verdadeira somente nessas situações: apenas coloração da membrana celular, coloração com acentuação em torno da membrana nuclear, coloração predominantemente na zona de Golgi.

Ki-67	Marcador de proliferação celular: marca todas as células que entraram no ciclo celular e pode ajudar na distinção entre linfoma folicular e hiperplasia folicular reativa (um índice baixo, se encontrado, favorece fortemente o linfoma folicular). Pode auxiliar no diagnóstico de linfoma de Burkitt (aproximadamente 100% de células positivas). Um índice alto de Ki-67 está relacionado com pior prognóstico em linfoma de células do manto e possivelmente nos linfomas foliculares nodais graus 1 e 2.
LEF1	Marcador pan-T (mesma sensibilidade e especificidade do CD3), mostra expressão aberrante na maioria dos casos de linfoma linfocítico de pequenas células B/LLC e em casos de síndrome de Richter.
Lisozima	Monócitos / histiócitos, granulócitos
Mieloperoxidase	Linhagem granulocítica – leucemia mieloide aguda (diferencial com linfomas e leucemias linfoides).
MUM-1	Células B pós-centro germinativo, plasmócitos e células de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin clássico. Positivo nos linfomas de grandes células com rearranjo do IRF4, plasmocitomas, mielomas múltiplos, linfomas plasmablásticos, linfomas difusos de grandes células B não centro germinativo.
MYC	A expressão imuno-histoquímica do MYC não indica a presença da translocação do mesmo. Estudos recentes demonstraram que linfomas com altos níveis de expressão de MYC (40% das células ou mais) na IHQ tem mais chance de ter a translocação. A IHQ para MYC é recomendada como teste de triagem para o FISH de MYC. Casos de LDGCB positivos para MYC e BCL2 demonstram pior prognóstico independente da translocação do MYC.
Oct-2 e Bob.1	Marcadores de células B, são fatores de transativação, normalmente expressos nos núcleos de células B, incluindo os plasmócitos. Em geral, a expressão de Bob.1 nos plasmócitos é mais forte do que Oct-2. Principal aplicação destes anticorpos: linfoma de Hodgkin versus linfoma de grandes células B rico em células T. As células de Reed-Sternberg no linfoma de Hodgkin quase sempre são negativas para Oct-2 e Bob.1, embora raramente um dos dois possa ser expresso. Linfomas de células B quase sempre expressam ambos: se estes forem negativos, o linfoma de Hodgkin clássico é favorecido; se ambos forem positivos, o linfoma de células B é favorecido. Se apenas um deles for positivo, os achados são inconclusivos. O diagnóstico em situações de suspeita de plasmocitoma ocorre quando todos os outros marcadores (como CD138, CD79a) forem negativos. Alguns linfomas de células T podem ser positivos para Oct-2 ou Bob.1, especialmente Bob.1.

PAX5	Linfócitos B maduros e CPL-B, CH (fraco). Fator de transcrição específico de células B (marcação nuclear), também conhecido como BSAP (proteína ativadora específica de células B). Nas células normais, é expresso desde os estágios iniciais de desenvolvimento da célula B até a célula B madura, exceto os plasmócitos, e é quase o equivalente em cortes de parafina do CD19 em termos de expressão nas células B. Praticamente todas as neoplasias de células B, com exceção de plasmocitoma / mieloma, são positivas para PAX5. Linfomas de células T são negativos. As células de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin clássico geralmente apresentam coloração fraca para PAX5, auxiliando no diagnóstico diferencial com linfoma anaplásico de grandes células (PAX5-). As aplicações mais importantes são: para determinar a linhagem B de neoplasias linfoblásticas (que muitas vezes são CD20- e CD43+); linfoma de Hodgkin clássico versus linfoma anaplásico de grandes células (as células de Reed-Sternberg mostram coloração fraca para PAX5, enquanto o último é negativo); para confirmar a linhagem B de linfoma de células B, mas que é CD20-.
PD1	Marcador de células T auxiliares; útil para [1] diagnóstico dos linfomas originários de células T auxiliares, como os linfomas angioimunoblásticos e os linfomas nodais Tfh; [2] diagnóstico diferencial entre linfoma da zona marginal nodal (+++ nos centros germinativos) e linfoma folicular tipo pediátrico (+/- nos centros germinativos); [3] diagnóstico diferencial entre linfoma de Hodgkin tipo predomínio linfocitário nodular e linfoma de grandes células B difuso rico em células T e histiócitos. Devemos comparar a intensidade de coloração do PD1 da lesão com os linfócitos Tfh dos folículos reacionais. A intensidade deve ser forte em ambos para considerarmos positivo.
SOX11	Linfoma de células do manto; mais sensível que a Ciclina D1, com expressão nuclear, sendo positivo inclusive em casos de ciclina D1 negativa.
TCRab e TCRgd	Células T. Anticorpos contra alfa/beta-TCR (como beta-F1) ou gama/delta-TCR estão disponíveis. Embora o beta-F1 possa ser utilizado em bloco de parafina, com clones atuais mais confiáveis. O anticorpo para gama/delta-TCR é necessário para o diagnóstico de linfomas de células T gama/delta.
TdT	TdT (deoxinucleotidil-transferase terminal): positivo nos linfomas / leucemias linfoblásticas B e T, em padrão nuclear; necessita de tecidos bem fixados e recuperação antigênica potente para sua utilização; até 15% das leucemias mieloides agudas podem ser positivas. Praticamente não existem células TdT+ fisiológicas, excluindo-se o timo, amígdala (presentes em pequeno número, especialmente na base), medula óssea (hematogônias isoladas) e linfonodos em crianças (presentes em pequeno número). Alguns casos de neoplasia blástica de células plasmocitoides dendríticas também são positivos.

TIA-1, perforina e granzima	Célula T citotóxica. A coloração é granular e citoplasmática e coram células normais NK e um subgrupo de linfócitos T. Linfomas NK e muitos linfomas de células T extranodais são positivos para marcadores citotóxicos.
VS38c	Plasmócito

CG: centro germinativo; CL: células de Langerhans; NK: natural killers; CH: célula de Hodgkin; CFD: célula folicular dendrítica; CPL: célula precursora linfoide; Ig: imunoglobulina.

Tabela 2 Painéis IHQ básicos para a classificação dos principais tipos de linfomas não Hodgkin.

	CD3	CD5	CD10	CD20	CD23	BCL2	CD30	CICLINA / SOX11	TdT
LDGCB	–	-/+	+/-	+	-/+	+/-	-/+	–	–
LF	–	–	+	+	–	+	–	–	–
LLC/LL	–	+	–	+	+	+	–	–	–
LCM	–	+	–	+	–	+	–	+	–
MALT / LZMN	–	–	–	+	–	+	–	–	–
LB	–	–	+	+	–	–	–	–	–
LLA-B	–	–	+	+/-	–	+/-	–	–	+
LLA-T	+/-	+/-	+	–	–	+/-	–	–	+
LTP	+	+	–	–	–	+	-/+	–	–
LTAI	+	+	+	–	+	+	–	–	–
LGCA	-/+	–	–	–	–	+/-	+	–	–

LDGCB= linfoma difuso de grandes células B, LF= linfoma folicular, LLC/LL= leucemia linfoide crônica / linfoma linfocítico, LCM= linfoma de células do manto, MALT/LZMN= linfoma de células da zona marginal extranodal / nodal, LB= linfoma de Burkitt, LLA-B= leucemia / linfoma linfoblástico B, LLA-T= leucemia / linfoma linfoblástico T, LTP= linfoma de células T periférico, SOE, LTAI= linfoma de células T angioimunoblástico, LGCA= linfoma de grandes células anaplásico (ALK+/-).

7.3.2 Hibridização "in situ" fluorescente (FISH) e cromogênica (CISH)

A hibridização "in situ" fluorescente (FISH) foi descrita em 1989 por van Dekken H. e colaboradores para avaliação do sucesso de transplantes de medula óssea. Desde então vem sendo utilizada no diagnóstico de síndromes genéticas, diagnóstico pré-natal, transplantes e diagnóstico e prognóstico de neoplasias variadas.

As técnicas de hibridização "in situ" são excelentes escolhas para detecção de translocações, amplificações e deleções de genes. A lógica da técnica é: utilização de uma sonda de DNA com a sequência conhecida desejada marcada, colocada sobre um corte de tecido convencional que foi submetido a tratamento de alta temperatura e/ou enzimático para abrir a dupla fita de DNA – caso o tecido a ser examinado possua o gene pesquisado irá ocorrer ligação deste com a sonda (DNA complementar). A visualização da reação depende da técnica utilizada: as sondas podem ser marcadas com fluorocromos de diversas cores (FISH), método imuno-histoquímico cromogênico (CISH) ou método imuno-histoquímico associado à prata (SISH), logo, as lâminas resultantes serão observadas em microscópio de fluorescência (FISH) ou microscópio convencional (CISH e SISH).

O FISH é a técnica-ouro dentre as diferentes metodologias de hibridização "in situ". A vantagem do FISH sobre outras hibridizações "in situ" é principalmente devido à excelente resolução e facilidade de análise, porém seu custo é significativamente maior. O CISH / SISH são utilizados principalmente para avaliações de amplificação gênica e pesquisa de vírus, devido a limitações de resolução.

Existem 3 tipos de sondas de FISH disponíveis, que devem ser escolhidas de acordo com a mutação a ser estudada:

- ☐ Quebra ("Break-apart"): um único gene tem suas porções proximal e distal marcadas com fluorocromos de cores diferentes. Quando não há translocação envolvendo o gene, ambas marcações, (frequentemente são utilizados fluorocromos verde/FITC e vermelho/TRICT, estão próximas (podendo gerar um sinal amarelo entre elas). Quando há translocação envolvendo o gene, as marcações verde e vermelha estão distantes. É o tipo mais usado em Patologia dos linfomas. Ex.: *MYC, BCL2, BCL6, ALK, IGH, IRF4*.
- ☐ Fusão: Dois genes distintos são marcados com cores diferentes (verde e vermelho). Quando há fusão envolvendo ambos genes, ambas marcações, verde e vermelha, estão próximas (podendo gerar um sinal amarelo entre elas). Quando não há fusão envolvendo os genes, as marcações verde e vermelha estão distantes. Ex.: *BCR/ABL, ALK/EML4*.

- ☐ Avaliação numérica: o número de cópias de um gene é quantificado pelo número de sinais fluorescentes, permitindo diagnosticar amplificações ou deleções; geralmente associado com a marcação de um centrômero do cromossomo onde o gene é localizado (com cor diferente do gene), para permitir identificar aneussomias e alterações na relação gene / centrômero, para evitar erro diagnóstico. Ex.: *TP53, HER2, 1p, 19q, MDM2, NMYC*.

O FISH é bastante utilizado no diagnóstico dos linfomas, particularmente para confirmar os diagnósticos de linfoma de grandes células tipo "double-hit" ou "triple-hit" onde é importante avaliar se há translocações envolvendo os genes *MYC*, *BCL2* e *BCL6*. Outros exemplos incluem pesquisa de translocação envolvendo o gene *IRF4/MUM1* no linfoma de grandes células B com rearranjo IRF4, de translocação envolvendo o gene *ALK* no linfoma de grandes células anaplásico e de deleção do gene *TP53*, prognóstica no linfoma linfocítico / leucemia linfoide crônica e no mieloma múltiplo, entre outros.

As principais utilizações da hibridização "in situ" cromogênica (CISH) em Hematopatologia são:

- ☐ Detecção de vírus, particularmente o EBV (sonda EBER): usualmente sondas de oligonucleotídios que reconhecem o RNA do EBV, marcadas com digoxigenina e/ou biotina. As sondas marcadas são detectadas usando anticorpos primários, que são detectados por anticorpos secundários conjugados com enzimas que reagem com substratos cromogênicos (DAB, NBT/BCIP ou AEC), levando à formação de precipitados de cor que podem ser visualizados por microscopia convencional. Praticamente todos os linfomas T/NK nasais são positivos para EBER (útil na confirmação diagnóstica); cerca de 70% dos linfomas de Burkitt no Brasil são EBER+, enquanto raramente os linfomas de grandes células B o são (com exceção dos linfomas associados a estados de imunodeficiências, que são frequentemente EBER+); cerca de metade dos linfomas de Hodgkin clássicos é EBER+, enquanto os linfomas não Hodgkin de grandes células anaplásico são EBER-. O estudo de EBER é indicado atualmente em todos os linfomas de grandes células B e nas desordens linfoproliferativas relacionadas a imunossupressão (pós-transplante, pós-QT, iatrogênicas, congênitas ou constitucionais e outros).
- ☐ Determinação de clonalidade de células B: podem ser utilizadas sondas de oligonucleotídios Ig-kappa e Ig-lambda marcadas com digoxigenina e/ou biotina. As sondas marcadas são detectadas usando anticorpos primários, que são detectados por anticorpos secundários conjugados com enzimas que reagem com substratos cromogênicos (DAB, NBT/BCIP ou AEC), levando à formação de precipitados de cor que podem ser visualizados por microscopia convencional. Existem kits que permitem utilizar ambas sondas simultaneamente na mesma lâmina para determinar a clonalidade mais facilmente.

7.3.3 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

A reação em cadeia da polimerase foi desenvolvida em 1983 pelo Dr. Kary B. Mullis que, em 1993, foi honrado com o prêmio Nobel de química por sua descoberta. Os primeiros testes foram com doenças herdadas geneticamente e ensaios de clonalidade em neoplasias hematológicas e, posteriormente evoluiu para diagnósticos moleculares em quase todas as áreas e se tornou um padrão molecular da Patologia por permitir avaliação de amostras fixadas em formol e incluídas em parafina.

Na PCR, o DNA ou RNA celular é extraído e clivado com enzimas para permitir que a sequência de ácidos nucléicos de interesse seja identificada através de sondas ("primers") e seletivamente amplificada, resultando em produção abundante de "amplicons" específicos (fragmentos de amplificação resultantes). Uma PCR média de 30 ciclos resultará em uma amplificação de aproximadamente 1 bilhão de vezes da sequência alvo. Existem várias formas de visualizar os produtos da PCR, podendo ser qualitativas (usualmente baseadas em técnicas de eletroforese) ou quantitativas ou "PCR em tempo real" (onde instrumentos automatizados têm a capacidade de analisar os produtos da PCR em tempo real com resultados quantitativos).

A PCR já foi bastante utilizada para pesquisa de clonalidade linfocitária, detecção de doença residual mínima em linfomas e de mutações específicas em casos de adenocarcinomas de pulmão e colo-retal e melanoma (ex. BRAF V600E, KRAS, EGFR), porém vem perdendo espaço para as técnicas de sequenciamento gênico, que, além de pesquisar múltiplas mutações simultaneamente, estão ficando cada vez mais rápidas e com custo em queda.

7.3.4 Sequenciamento gênico, perfil de expressão gênica (GEP) e outras técnicas genéticas

Os primeiros métodos de sequenciamento foram desenvolvidos na década de 1980, porém, eram extremamente custosos, manuais e muito lentos. A automação só ocorreu há cerca de 2 décadas (em 2004 o Projeto Genoma Humano publicou uma versão parcial do sequenciamento) e, até o presente, ainda há partes do genoma humano não sequenciado (cerca de 5% de DNA satélite). Desde então novas técnicas de sequenciamento têm surgido, denominadas de sequenciamento de alta produtividade (ou "*next generation*" / "próxima geração" – NGS), como o Illumina, pirossequenciamento, sequenciamento de SMRT e nanopore, e o custo de um sequenciamento "completo" caiu de mais de US$25.000,00 para menos de US$1.000,00.

O sequenciamento de nova geração (NGS) está revolucionando a Medicina, particularmente a Patologia e a Oncologia, mas ainda tem grandes desafios de tempo, custo, informática e de pessoal qualificado para construir, manter e disseminar uma infra-estrutura prática, robusta, escalável, segura e economicamente viável, onde certamente a inteligência artificial e o Patologista terão papel importante.

Assim, todo o gigantesco esforço para a avaliação do genoma humano criou a possibilidade de procurar as alterações genômicas responsáveis pelo desenvolvimento e progressão do câncer. Essas alterações globais do genoma e do transcriptoma das neoplasias têm sido estudadas por diferentes tipos de sequenciamento de próxima geração ou, uma forma mais resumida e direcionada – as plataformas de microarranjos de DNA ("*DNA microarray*", chip de DNA, biochip).

Um microarranjo de DNA é uma coleção de pequenos fragmentos de DNA (sondas) ligados a uma superfície sólida ("chip"), arranjados em uma matriz com conteúdo e localização conhecidos para cada sonda. Podem ser utilizados para medir os níveis de expressão de muitos genes simultaneamente ou para genotipar múltiplas regiões de um genoma. Os microarranjos de DNA podem ser usados para detectar DNA (como na hibridização genômica comparativa), ou RNA (mais comumente como cDNA após transcrição reversa). A lógica do teste é: ao ser adicionada uma amostra do DNA a ser estudado (alvo), ocorre a ligação com as sondas adequadas (hibridização sonda-alvo) presentes e ordenadas na plataforma ("chip"); após lavagem o DNA-alvo que não se ligou a nenhuma sonda é eliminado e as ligações sonda-alvo que ocorreram podem ser detectadas e quantificadas (chamado de análise de expressão gênica Asou perfil de expressão gênico). O chip pode ser construído com sondas de interesse para determinado cenário, como, por exemplo, chip com mutações já encontradas nos linfomas, o que restringe a abrangência (quando comparado ao sequenciamento completo do genoma), mas reduz muito o tempo de execução, a análise bioinformática e o custo.

As técnicas de Patologia molecular estão mudando radicalmente nosso conhecimento sobre os linfomas – grande parte das alterações da nova classificação da OMS 2017 são provenientes de estudos moleculares que identificaram "assinaturas genéticas" relacionadas à oncogênese de diversos linfomas. Assim, foi possível, em menos de uma década depois da edição anterior, identificar novas entidades, categorias e subtipos moleculares, além de desenvolver novos anticorpos para IHQ e a detectar vias oncogênicas com potencial para terapias-alvo. Como limitações ainda temos que melhorar a qualidade das amostras, que sofrem com os processos convencionais de fixação e processamento, desenvolver e aperfeiçoar pessoas e equipamentos das áreas médica e de bioinformática e reduzir custo para permitir maior utilização na prática médica de rotina.

7.4 Roteiro para o processamento do linfonodo

Preferencialmente, o linfonodo (LN) deve ser retirado por inteiro e enviado imediatamente a fresco para o patologista, evitando-se pinçamento. Embora o tamanho não esteja correlacionado com o envolvimento por neoplasia, se houver LN de vários tamanhos, possíveis de serem retirados, o maior deve ser amostrado. Ao transportar o LN para o laboratório de patologia, deve-se ter o cuidado de evitar o ressecamento (como ocorre se ele for colocado em gaze seca; utilizar gaze úmida). Se o LN for pequeno (< 1 cm), pode ser cortado no maior eixo. Se for maior, secções transversais de 2 a 3 mm de espessura podem ser feitas para o estudo histológico, entre outros. Essas secções devem ser feitas com lâmina afiada e estéril, para evitar contaminações para os estudos microbiológicos e de biologia molecular.

Quando recebidos a fresco, preparados citológicos devem ser feitos e secados ao ar. Estes podem ser corados com coloração de Giemsa ou Leishman e fornecem detalhes especiais para o diagnóstico de leucemias não linfoides, linfoma linfoblástico e linfoma de Burkitt. Além do mais, prestam-se a estudos citoquímicos, como esterase ácida, esterase inespecífica, cloroacetatoesterase, peroxidase, coloração Sudan negro e outros. Esfregaços citológicos fixados em álcool podem ser corados pelo HE e podem demonstrar detalhes morfológicos para neoplasias não hematológicas.

Quando houver suspeita de processo infeccioso fragmentos estéreis devem ser enviados em meios de cultura adequados para estudos microbiológicos.

Amostras para imunofenotipagem por citometria de fluxo e estudo citogenético devem ser encaminhadas estéreis e em meio de transporte adequado, como RPMI

O fixador universal, a formalina a 10% tamponada, de boa qualidade, por no máximo 24 horas, permite a realização adequada da coloração HE, colorações especiais, imuno-histoquímica e técnicas genéticas, como PCR e FISH. Cuidado ao utilizar outros fixadores – Bouin, B5 e outros fixadores com zinco ou ácidos causam destruição do DNA, impossibilitando análises genéticas. Para alguns estudos, como extração de DNA e RNA, pode ser necessário o rápido armazenamento do material e seu em OCT a –80°C ou em nitrogênio líquido.

É importante ressaltar que cada laboratório deve ter um protocolo por escrito de processamento desses espécimes, que possa ser seguido de forma padronizada. Além disso, a identificação precisa de todos os fragmentos é essencial.

VIII. Considerações gerais

8.1 Estadiamento dos linfomas

Apesar de se considerar que a classificação dos estádios dos linfomas é um atributo do clínico que certamente terá todas as informações necessárias para fazê-la – as quais, na maioria dos casos, faltam ao patologista –, esta é realizada de acordo com o sistema *American Joint Committee AJCC/UICC*:

-Estádio I: envolvimento de um linfonodo ou um grupo regional (I) ou de apenas um sítio extranodal sem envolvimento nodal (IE).

-Estádio II: envolvimento de dois ou mais linfonodos ou grupos regionais do mesmo lado do diafragma (II) ou de um sítio extranodal e seu correspondente grupo de linfonodo de drenagem (IIE). O número de linfonodos envolvidos pode ser indicado na forma subscrita (exemplo, II_3).

-Estádio III: envolvimento de linfonodos dos dois lados do diafragma (III) que pode estar associado ao envolvimento de um órgão extranodal adjacente a um linfonodo (IIIE) ou do baço (IIIS) ou de ambos (IIIE+S).

-Estádio IV: doença disseminada, multifocal, envolvendo um ou mais órgãos extranodais com ou sem associação com envolvimento nodal (p. ex., fígado, medula óssea).

-Além da ideia de extensão da doença, deve-se associar a informação da presença de sintomas: A= sem sintomas; B= com sintomas (febre inexplicável acima de 38°C; sudorese noturna profusa, que necessita de troca das roupas de cama; perda inexplicável de mais de 10% do peso nos 6 meses precedentes ao diagnóstico. Nota: prurido isolado, intolerância ao álcool, fadiga ou períodos isolados e curtos de febre associados com episódios infecciosos não correspondem a "sintomas B".

8.2 Fatores prognósticos e preditivos

Existem vários sistemas para prever o prognóstico e orientar tratamento. O primeiro desses sistemas foi o Índice de Prognóstico International (IPI), que foi originalmente desenvolvido para linfomas agressivos de células B e de células T, mas é preditivo em essencialmente todos os subtipos de linfoma não-Hodgkin. Outros sistemas existem, particularmente para linfoma folicular, linfoma de células do manto e linfoma células T periférico.

Os fatores de mau prognóstico, segundo o IPI, são:

- ☐ Idade igual ou superior a 60 anos;
- ☐ Estádio III ou IV;
- ☐ Número de sítios extranodais acometidos maior que 1;
- ☐ Mau estado clínico do paciente (status performance maior ou igual a 2);
- ☐ LDH (desidrogenase lática) sérica elevada.

Se a cada um desses critérios for atribuído um ponto, será obtida uma escala de prognóstico: baixo (0 ou 1 ponto), baixo intermediário (2), alto intermediário (3) e alto (4 ou 5).

Além dos sistemas como o IPI e correlatos e do próprio diagnóstico adequado da entidade, são também fatores prognósticos e preditivos importantes:

-Classificação molecular por IHQ dos linfomas difusos de grandes células B: Os linfomas difusos de grandes células B, SOE são heterogêneos em relação à morfologia (podem ser compostos por centroblastos, imunoblastos, mistos ou anaplásicos), apresentação clínica (nodal ou extranodal, pacientes pós-transplante, sítios primários "especiais", como cabeça e pescoço e pele), biologia (pacientes previamente hígidos ou imunodeficientes, associação com vírus) e resposta ao tratamento. A descoberta de uma "assinatura genética" da célula de origem dos LDGCB através de estudos de expressão gênica (gene expression profiling – GEP) permitiu reagrupar esses linfomas de forma independente da morfologia e relevante para seu tratamento, trazendo maior uniformidade de resposta. Como já referido anteriormente, há diversas propostas para tentar substituir a classificação molecular da GEP pela imuno-histoquímica, uma vez que esta é mais acessível e disponível. Os principais algoritmos IHQ propostos são os de Hans, Choi e Visco-Young. Apesar de não serem intercambiáveis e sem relação perfeita com a expressão gênica, estudos recentes mostram haver ganho na utilização preditiva desses algoritmos IHQ. O algoritmo mais utilizado é o de Hans e cols., que utiliza os anticorpos anti CD10, BCL6 e MUM1 para estratificar os casos em "tipo células do centro germinativo" (CG: CD10+, BCL6+/- e MUM1-) e "tipo células B ativadas" (ABC: CD10-, BCL6 -/+, MUM1+).

– Alguns marcadores imuno-histoquímicos isolados também podem ser de valor prognóstico, como a imunoexpressão de ALK1 no linfoma anaplásico de grandes células está associada à melhor sobrevida significativa. Outros fatores importantes são a marcação para o Ki-67 nos linfomas de células do manto e linfomas foliculares graus 1 e 2 histológicos (Ki-67 > 30% indicativo de pior prognóstico) e proteínas relacionadas à apoptose, como o BCL-2 em LDGCB (pior prognóstico).

VIII. Bibliografia

Alves AC, Filho MAD, Pires ARC. Linfoma não Hodgkin. In: Bacchi CE, Melo CRA, Franco MF, Neto RA (eds,). Manual de padronização de laudos histopatológicos/Sociedade Brasileira de Patologia. 4. ed. Manole 2014.

Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017 Jul 15;390(10091):298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
Batlle-López A, González de Villambrosía S, Francisco M et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. Oncotarget. 2016 Apr 5;7(14):18036-49. doi: 10.18632/oncotarget.7495.

Campo E. Whole genome profiling and other high throughput technologies in lymphoid neoplasms–current contributions and future hopes. Mod Pathol. 2013 Jan;26 Suppl 1:S97-S110. doi: 10.1038/modpathol.2012.179.

Carbone A, Gloghini A, Kwong YL, Younes A. Diffuse large B cell lymphoma: using pathologic and molecular biomarkers to define subgroups for novel therapy. Ann Hematol. 2014 Aug;93(8):1263-77. doi: 10.1007/s00277-014-2116-y.

Choi SM, O'Malley DP. Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO

classification of lymphoid neoplasms. Ann Diagn Pathol. 2018 Dec;37:67-74. doi:10.1016/j.anndiagpath.2018.09.011.

Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin Cancer Res. 2009 Sep 1;15(17):5494-502. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0113.

Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004 Jan 1;103(1):275-82. PubMed PMID: 14504078.

Ho C, Rodig SJ. Immunohistochemical markers in lymphoid malignancies: Protein correlates of molecular alterations. Semin Diagn Pathol. 2015 Sep;32(5):381-91. doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.016

Hunt JL. Molecular pathology in anatomic pathology practice: a review of basic principles. Arch Pathol Lab Med. 2008 Feb;132(2):248-60. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[248:MPIAPP]2.0.CO;2.

Hussong JW, Arber DA, Bradley KT et al. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Non-Hodgkin Lymphoma / Lymphoid Neoplasms. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(6):e40-7.

Jaffe E, Arber DA, Campo E, Harris NL et al. Hematopathology 2nd ed, Elsevier Inc 2017.

Jaffe E, Banks P, Nathwani B, et al. Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms: a report from the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Mod Pathol. 2004;17(1):131-135.

Lennert K. [Pathologico-anatomical classification of malignant lymphoma]. Strahlentherapie Sonderb. 1969;69:1-7. German. PubMed PMID: 5778906.

Mullighan CG. Genome sequencing of lymphoid malignancies. Blood. 2013 Dec 5;122(24):3899-907. doi: 10.1182/blood-2013-08-460311

Rosenquist R, Rosenwald A, Du MQ et al; European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Association for Haematopathology (EAHP). Clinical impact of recurrently mutated genes on lymphoma diagnostics: state-of-the-art and beyond. Haematologica. 2016 Sep;101(9):1002-9. doi: 10.3324/haematol.2015.134510.

Sheffield BS, Immunohistochemistry as a Practical Tool in Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:766–769; doi: 10.5858/arpa.2015-0453-RA

Sun R, Wang J, Young KH. Oncogenic Signaling Pathways and Pathway-Based Therapeutic Biomarkers in Lymphoid Malignancies. Crit Rev Oncog.2017;22(5-6):527-557. doi: 10.1615/CritRevOncog.2017020816.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, Thiele J. (eds.). World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2017.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

van Dekken H, Hagenbeek A, Bauman JG. Detection of host cells following sex-mismatched bone marrow transplantation by fluorescent in situ hybridization with a Y-chromosome specific probe. Leukemia. 1989 Oct;3(10):724-8.

Zerbini MCN, Soares FA, Morais JC et al. Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa. 4.ed. J Bras Patol Med Lab 2011;47:643-8.

CAPÍTULO 14

HIPÓFISE – NEOPLASIAS DA HIPÓFISE

Aline Helen da Silva Camacho, Carmen Lúcia Penteado Lancellotti, Felipe D'Almeida Costa, Francine Hehn de Oliveira, Jean Costa Nunes

1. Dados clínicos relevantes (Tabela 1)

Síndrome hormonal

☐ Ausente
☐ Presente

Tipo _____

* Nota especial: Associação a MEN1, complexo de Carney, síndrome de McCune Albright ou síndrome de acromegalia familiar ou outras síndromes.

TABELA 1

Adenomas com hiperfunção endócrina
Acromegalia – níveis elevados de GH/IGF-1
Hiperprolactinemia (aumento de prolactina – PRL)
Doença de Cushing (níveis elevados de ACTH e cortisol)
Elevação sérica de LH / FSH e subunidade alfa
Superprodução de múltiplos hormônios (adenoma plurihormonal ou duplo)
Adenomas clinicamente silenciosos ou sem síndrome metabólica
Sem identificação de produção hormonal sérica
Hormônios ou fragmentos tumorais sem manifestação clínica (LH, FSH e subunidade alfa
Adenomas que teriam expressão endócrina, mas não possuem evidência clínica ou bioquímica de hiperfunção – adenomas silenciosos secretores de ACTH e GH

2. Procedimento cirúrgico

- ☐ Enucleação
- ☐ Biópsia
- ☐ Ressecção transesfenoidal
- ☐ Ressecção transcraniana

3. Exame macroscópico

Dimensões da peça _____ x _____ x _____cm

Peso _____ g

Consistência: _____

Coloração:_____

*Nota: Microadenoma (< 1 cm) / Macroadenoma (1- 4 cm) / Adenoma gigante (> 4 cm).

4. Exame microscópico:

4.1. Tipo Histológico:

4.1.1. Classificação da OMS de neoplasias das células da adenohipófise:

4.1.1.1 Adenomas:

Adenoma somatotrófico

- ☐ Adenoma somatotrófico densamente granular (DG)
- ☐ Adenoma somatotrófico esparsamente granular (SG)
- ☐ Adenoma somatotrófico misto (somatotrófico e lactotrófico)
- ☐ Adenoma mamossomatotrófico

Adenoma Corticotrófico

- ☐ Adenoma de células de Crooke

Adenoma lactotrófico

Adenoma tireotrófico

Adenoma gonadotrófico

Adenoma Nulo ("*null cell*")

4.1.1.2. Carcinoma Hipofisário

4.1.1.3. Blastoma Hipofisário

4.1.2. Tumores Hipófise posterior:

- ☐ Pituicitoma
- ☐ Tumor de células granulares
- ☐ Oncocitoma de células fusiformes

4.1.3. Tumores neuronais e paraneuronais

- ☐ Gangliocitoma
- ☐ Neurocitoma
- ☐ Neuroblastoma
- ☐ Paraganglioma

4.1.4 Craniofaringioma

- ☐ Papilar
- ☐ Adamantinomatoso

4.1.5. Tumor mesenquimal

- ☐ Meningioma
- ☐ Tumor fibroso solitário / Hemangiopericitoma
- ☐ Cordoma

4.1.6. Tumores hematopoiéticos

- ☐ Histiocitose de células Langherans

4.1.7. Metástase

4.1.8. Tumor de células germinativas

4.1.9. Lesões não neoplásicas

- ☐ Hipofisite linfocítica
- ☐ Hipofisite xantomatosa
- ☐ Hipofisite granulomatosa
- ☐ Hipofisite associada à síndrome esclerosante do IgG4
- ☐ Cisto de bolsa de Rathke
- ☐ Cisto aracnoide
- ☐ Cisto epidermoide/dermoide

4.2. Classificação imunohistoquímica dos adenomas hipofisários (tabela 2)

TABELA 2

Tipo de Adenoma	**Imunofenótipo**	**Fatores de transcrição e outros cofatores***
Adenoma Somatotrófico		
DG	GH ± PRL ± subα CAM5.2: perinuclear ou difuso	Pit1
SG	GH ± PRL CAM5.2: "*dot*"	Pit1
Adenoma Mamossomatotrófico	GH+PRL (na mesma célula) ± subα	Pit1, Erα
Adenoma misto Somatotrófico e Lactotrófico	GH+PRL (em células diferentes) ± subα	Pit1, Erα
Tipo de Adenoma	**Imunofenótipo**	**Fatores de transcrição e outros cofatores**
Adenoma Lactotrófico		
DG	PRL	Pit1, Erα
SG	PRL	Pit1, Erα

Tipo de Adenoma	Imunofenótipo	Fatores de transcrição e outros cofatores
Adenoma Corticotrófico		
DG	ACTH CAM5.2: difuso	Tpit
SG	ACTH CAM5.2: difuso	Tpit
Adenoma de célula de Crooke	ACTH CAM5.2: padrão em anel	Tpit

Tipo de Adenoma	Imunofenótipo	Fatores de transcrição e outros cofatores
Adenoma Tireotrófico	TSH-β, subα	Pit1, GATA2

Tipo de Adenoma	Imunofenótipo	Fatores de transcrição e outros cofatores
Adenoma Gonadotrófico		
SG	FSH-β, LH-β, subα	SF1, GATA2, Erα (variável)

Tipo de Adenoma	Imunofenótipo	Fatores de transcrição e outros cofatores
"*Null Cell*"	Sem marcadores	Nenhum

Tipo de Adenoma	Imunofenótipo	Fatores de transcrição e outros cofatores
Adenoma Plurihormonal		
Adenoma Plurihormonal Pit1 positivo	GH, PRL, TSH-β ± subα	Pit1
Adenoma com combinação imunohistoquímica pouco usual	Várias combinações	Variável

Tipo de Adenoma	Imunofenótipo	Fatores de transcrição e outros cofatores
Adenoma Duplo		
Adenomas distintos	Usualmente PRL e ACTH	Pit1 e Tpit respectivamente.

* Nota: A descoberta dos fatores de transcrição (PIT-1, T-PIT, SF-1) direcionando os subtipos de adenomas hipofisários mudou por completo a definição de Adenoma Nulo ("*null cell*"). Atualmente , quando o adenoma apresenta todos os anticorpos hormonais negativos, incluindo a subunidade alfa, preconiza-se a realização de pesquisa de fatores de transcrição, sendo então definido como Nulo o adenoma negativo também para os mesmos.

4.2.1. Positividade para hormônios (selecionar os positivos):

- ☐ GH
- ☐ Prolactina
- ☐ ACTH
- ☐ LH
- ☐ FSH
- ☐ TSH
- ☐ Subunidade alfa

4.2.2. Dados adicionais:

4.2.2.1. Citoqueratina (CAM 5.2)*:

- ☐ Difuso (densamente granular)
- ☐ Perinuclear (Adenoma de células de Crooke)
- ☐ Corpo fibroso / "*dot*" (esparsamente granular)

4.2.2.2 %MIB-1 (realizado a média de 10 campos de grande aumento em "*hot spots*").

Nota: Quando o Ki67 for maior do que 4% sugere-se adicionar nota no laudo indicando a possibilidade de tratar-se de neoplasia com comportamento mais agressivo e maior chance de recidiva tumoral.

4.2.2.3. Fatores de Transcrição**:

- ☐ PIT-1
- ☐ T-PIT
- ☐ SF-1

4.2.2.4. Receptor de Estrogênio***:

- ☐ Positivo (tabela 3)
- ☐ Negativo

TABELA 3

Receptor de Estrogênio	Porcentagem de expressão nas células neoplásicas	Intensidade de marcação
Escore 0	0%	Sem marcação
Escore 1	≤ 10%	Leve
Escore 2	11 – 50%	Moderada
Escore 3	51 – 79%	Forte
Escore 4	≥ 80%	

O Escore final é calculado multiplicando-se o escore da porcentagem de células positivas e o da intensidade de marcação nuclear, variando de 0 a 12. Exemplo: ≤10% das células marcadas (escore 1), com marcação moderada nuclear (escore 2), escore final: 1 x 2: 2. O escore maior do que 2 indica uma positividade para o receptor de estrogênio.

* Nota 1: A pesquisa do CAM 5.2 é fundamental para definir subtipo histológico de adenomas somatotróficos, estando o subtipo relacionado ao prognóstico.

**Nota 2: Realizada a pesquisa de fatores de transcrição nos casos de Adenoma Nulo ("*null cell*").

***Nota 3: A pesquisa de receptor de estrogênio deve ser realizada especialmente nos casos de adenomas positivos para GH e Prolactina, quando a prolactina marcar mais de 10% das células neoplásicas, na intenção de estabelecer o diagnóstico diferencial entre adenoma misto somatotrófico e lactotrófico ou adenoma mamossomatotrófico. Quando a prolactina marca menos de 10% das células, o adenoma pode ser considerado somatotrófico puro.

Nota 4: Atualmente a expressão do anticorpo p53 não é mais utilizado como definidor de fator prognóstico.

5. Outros achados microscópicos relevantes no laudo histopatológico:

- ☐ Importante relatar eventual infiltração de dura-máter, tecidos ósseos ou mucosa (quando ressecção transesfenoidal) adjacentes.
- ☐ Relatar presença de adenohipófise ou neurohipófise na amostra.
- ☐ Identificar áreas de acúmulo de hemácias ou de necrose que possam sugerir apoplexia.
- ☐ Relatar áreas de fibrose, que podem estar no contexto de tratamento farmacológico ou cirúrgico prévio.
- ☐ Em caso de dúvida quanto a se tratar de processo neoplásico ou adenohipófise não neoplásica, a utilização de coloração especial com reticulina pode auxiliar na definição diagnóstica, visto que na adenohipófise o arcabouço lobular reticulínico mantém-se preservado.

6. Diagnóstico Final (exemplo):

MICROSCOPIA:

Os cortes histológicos mostram neoplasia epitelial constituída de células uniformes, com citoplasma bem definido e eosinofílico, dispostas de forma difusa, entremeadas por finos vasos sanguíneos. Foi observada 01 mitose em 10 campos de grande aumento.

Realizadas reações imunohistoquímicas utilizando anticorpos anti-hormônios hipofisários (GH, Prolactina, ACTH, LH, FSH e TSH) e KI67 observando-se:

LH (luteinizing hormone): NEGATIVO.

GH (growth hormone): POSITIVO.

FSH (follicle stimulating hormone): NEGATIVO.

ACTH (adrenocorticotropin): NEGATIVO.

PRL (prolactin) : NEGATIVO.

TSH (thyroid stimulating hormone): NEGATIVO.

Ki-67: 3,1 % de índice de proliferação celular (média de 10 campos de grande aumento).

CAM 5.2: Positividade difusa, padrão densamente granular

-

CONCLUSÃO: Adenoma hipofisário somatotrófico puro, densamente granular, imunopositivo para GH.

7. Comentários:

7.1. O diagnóstico de *adenoma atípico* foi retirado da nova classificação da OMS. Mantém-se o diagnóstico de *Carcinoma hipofisário*, estabelecido em vigência de metástase à distância documentada.

7.2. Diagnóstico diferencial entre hiperplasia e adenoma hipofisário (tabela 4).

TABELA 4

	ADENOMA	**HIPERPLASIA**
Padrão de crescimento	Difuso	Nodular / Difuso
Adenohipófise normal	Comprimida	Sem distinção
H&E	Perda do padrão acinar, população celular homogêna	Padrão acinar mantido; população celular heterogênea
Reticulina	Perda do padrão acnar; hipófise normal com padrão d "pseudo-cápsula"	Padrão acinar preservado, mas com expansão dos ácinos
Imunohistoquímica	Intensa reatividade para hormônio específico	Fraca reatividade para hormônio específico

7.3. Acondicionamento da amostra:

O material deve ser fixado imediatamente em formalina neutra tamponada para as colorações de rotina e para a imunohistoquímica. Apesar de raramente ser necessário para o diagnóstico, parte do material deve ser fixado em glutaraldeído para possível análise por microscopia eletrônica. Finalmente, parte deve ser congelado para estudos de biologia molecular, quando relevantes.

Bibliografia:

1. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., et al. World Health Organization Classification of Tumours. of Endocrine Organs. Lyon: IARC, 2017.
2. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. Vol. 134, Acta Neuropathologica. 2017. p. 521–35.
3. Mete O, Asa SL. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas. Vol. 22, Brain Pathology. 2012. p. 443–53.
4. Nose V, Ezzat S, Horvath E, Kovacs K, Laws ER, Lloyd R, et al. Protocol for the examination of specimnes form patients with primary pituitary tumors. Arch Pathol Lab Med, 2011; 135:640-6.

CAPÍTULO 15

MAMA CARCINOMA IN SITU

Alfredo Ribeiro-Silva

Helenice Gobbi

Este protocolo se aplica ao carcinoma ductal in situ (CDIS) da mama sem invasão ou microinvasão.

Códigos de topografia

CID 10 – D05 Carcinoma in situ da mama

CID 10 – D05.0 Carcinoma lobular in situ

CID 10 – D05.1 Carcinoma intraductal in situ

CID 10 – D05.7 Outros carcinomas in situ

CID 10 – D05.9 Carcinoma in situ da mama, não especificado

I. Identificação do paciente e resumo clínico

Nome do paciente _____

Nome do médico responsável _____

Data do procedimento ___ /___ /___

Hora do procedimento ___:___

Solicitação/envio de amostra para banco de tumores/armazenamento de tecido fresco

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

II. Dados clínicos relevantes

História familiar prévia de câncer de mama ou de ovário e/ou mutações em genes BRCA

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Presença e tipo de microcalcificações

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Gravidez ou lactação atual

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

História prévia de cirurgia de mama (incluindo próteses/implantes)

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Diagnóstico prévio de câncer de mama

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Tratamentos prévios (radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal)

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

III. Procedimento cirúrgico

III. 1 Tipo de procedimento

- ☐ Biópsia por agulha
- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Excisão local ampla
- ☐ Excisão local ampla com marcação pré-cirúrgica (para estes espécimes, os filmes e a interpretação radiológica das lesões devem estar disponíveis para o patologista responsável pela macroscopia da peça cirúrgica)
- ☐ Nodulectomia
- ☐ Quadrantectomia/setorectomia
- ☐ Mastectomia (simples, preservadora de pele, radical modificada, radical)

III.2 Lateralidade do espécime

- ☐ Direito
- ☐ Esquerdo
- ☐ Não especificado

III.3 localização do tumor (preencha todos os que se aplicam)

- ☐ Quadrante superior externo
- ☐ Quadrante inferior externo
- ☐ Quadrante superior interno
- ☐ Quadrante inferior interno
- ☐ Central
- ☐ Mamilo
- ☐ Posição: _____ horas
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Objetivos do exame macroscópico

☐ Examinar macroscopicamente as alterações clínicas e radiológicas que indicaram o procedimento cirúrgico.
☐ Os filmes e as interpretações radiológicas devem estar disponíveis para o patologista responsável pelo exame macroscópico para espécimes com lesões não palpáveis e/ou removidos por microcalcificações.
☐ Se possível, submeter todo o espécime em cortes sequenciais para exame macroscópico. Se isso não for possível, submeter toda a área com a lesão-alvo.
• Mencionar a presença de clips/cilíndricos metálicos no espécime.
• O máximo de tecido deve ser amostrado em casos de análise inicial do espécime revelar CDIS, carcinoma lobular in situ ou hiperplasia ductal atípica.

IV.2 Tamanho da lesão e tipos de amostragem

IV.2.1 Tamanho (extensão) do CDIS

Maior dimensão: _____mm

Número de blocos com CDIS: _____

Número de blocos examinados: _____

☐ O tamanho (extensão) é uma estimativa do volume de tecido mamário com CDIS. Embora não seja necessário para classificação patológica (pT) e estadiamento, o tamanho da área de CDIS é um importante fator no manejo da paciente (ver nota explicativa VI.6 do exame microscópico).
• Existem vários métodos para determinar a extensão de CDIS em espécimes cirúrgicos (ver nota explicativa 6 do exame microscópico).
• Lesões visíveis ao exame macroscópico podem ser medidas e confirmadas na análise microscópica.

1. CDIS em bloco único: o tamanho do CDIS pode ser estimado a partir do tamanho da lesão presente na secção histológica. Esse método não pode ser utilizado em casos em que múltiplos blocos estejam envolvidos por CDIS.
2. Amostragem seriada: todo o espécime é submetido para a análise microscópica com mapeamento em diagrama dos locais de amostragem. O tamanho do CDIS é calculado utilizando-se o diagrama, espessura das secções teciduais e localização dos locais de amostragem. Este método é recomendado para espécimes com diagnóstico prévio de CDIS em biópsia por agulha.
3. Amostragem não seriada: o número de blocos envolvidos por CDIS é multiplicado por 0,4 cm (espessura média de secções histológicas recomendada). Esse método pode subestimar o tamanho do CDIS se muitas áreas de CDIS deixarem de ser amostradas. Esse método também pode superestimar o tamanho do CDIS se a lesão se apresenta como uma massa grande em três dimensões, em vez de uma distribuição linear. Esse método pode ser utilizado em qualquer espécime e fornece uma extensão do CDIS mais acurada do que a medida em lâmina única.
4. Margens: se o CDIS envolve duas margens opostas, o tamanho do CDIS pode ser estimado como a distância entre as duas margens.
5. A designação dos blocos amostrados no mapa de clivagem do espécime deve constar do laudo anátomo-patológico.

V. Exame microscópico

Este protocolo microscópico se aplica ao CDIS, sem carcinoma invasivo ou microinvasivo (< 1 mm). Este protocolo não deve ser usado para o carcinoma lobular in situ clássico (para os quais margens e extensão não são relatadas), mas pode ser usado para carcinomas in situ de padrão indeterminado ou misto (com citologia ductal e lobular). Os elementos marcados com asterisco não são necessários, mas podem ser clinicamente importantes, embora ainda não sejam validados para manejo clínico do paciente.

V.1 Tipo histológico

Carcinoma ductal in situ (Tis [CDIS] ou Tis [doença de Paget do mamilo])

V.1.1 Padrão arquitetural (marcar todos os tipos presentes)

- ☐ Comedo
- ☐ Doença de Paget (CDIS envolvendo pele do mamilo)
- ☐ Cribriforme
- ☐ Micropapilar
- ☐ Papilar
- ☐ Sólido
- ☐ Outro (especificar) _____

V.2 Grau nuclear

- ☐ Grau I (baixo)
- ☐ Grau II (intermediário)
- ☐ Grau III (alto)

O grau nuclear é determinado utilizando-se seis parâmetros morfológicos (pleomorfismo, tamanho, cromatina, nucléolo, mitoses e orientação).

Grau I (baixo grau): núcleo monótono (monomórfico), núcleo de 1,5 a 2 vezes o tamanho de uma hemácia, cromatina finamente dispersa, nucléolos ocasionais, mitoses ocasionais e núcleos polarizados para os espaços luminais.

Grau II (grau intermediário): Todos os parâmetros são intermediários entre o Grau I e o Grau II.

Grau III (alto grau): núcleos com pleomorfismo acentuado, núcleo mais de 2,5 vezes maior que o tamanho de uma hemácia, cromatina vesicular com distribuição irregular, nucléolos proeminentes e múltiplos, mitoses podem ser frequentes e geralmente sem polarização para os espaços luminais.

V.3 Necrose

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente, focal (pequenos focos ou necrose de células isoladas)
- ☐ Presente, central (necrose extensa, tipo "comedo")

V.4 Margens

- ☐ Margens não avaliáveis
- ☐ Margens livres, não envolvidas por CDIS
- ☐ Distância da menor margem ____ mm

Especificar as distâncias das margens (em milímetros): superior, inferior, medial, lateral, anterior, posterior _____ mm

- ☐ Margem(ns) comprometida(s) por CDIS. Especificar qual a margem comprometida e a extensão do envolvimento, se focal, mínima/moderada ou extensa _____

V.4.1 Efeito de tratamento pré-cirúrgico (quimioterapia neoadjuvante)

- ☐ Sem quimioterapia pré-cirúrgica
- ☐ Sem resposta à terapia pré-cirúrgica
- ☐ Resposta provável ou bem evidente à terapia pré-cirúrgica

V.5 Linfonodos

- ☐ Linfonodos não enviados ou não identificados
- ☐ Linfonodos enviados e/ou identificados

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

Número de linfonodos com macrometástases (> 2 mm) _____

Número de linfonodos com micrometástases (> 0,2 a 2 mm) _____

Número de linfonodos com células tumorais isoladas (< 0,2 mm)_____

Tamanho da maior metástase (se presente) _____mm

V.5.1 Extensão extranodal

- ☐ Presente
- ☐ Não identificada
- ☐ Não pode ser avaliado

V.5.2 Método de avaliação do linfonodo-sentinela

- ☐ Hematoxilina e eosina, 1 nível
- ☐ Hematoxilina e eosina, múltiplos níveis
- ☐ Imuno-histoquímica
- ☐ Outro(s) (especificar) _____

V.6 Estadiamento patológico (pTNM)

pT – Tumor primário

- ☐ pTis – (CDIS) Carcinoma ductal in situ
- ☐ pTis – (Paget) Doença de Paget do mamilo (com ou sem CDIS na mama e sem carcinoma invasivo associado)

VI. Notas explicativas

1. Biópsia por agulha grossa prévia: quando presentes, os achados patológicos da biópsia por agulha prévia devem ser incorporados na classificação T. Se houver carcinoma invasivo ou microinvasivo presente na biópsia por agulha grossa, o protocolo para carcinoma invasivo deverá ser usado e esta informação incorporada ao laudo.
2. Metástases: a presença de metástases em linfonodos ou a distância em casos de CDIS é extremamente rara. Nesses casos, a amostragem adicional para identificar o possível foco de carcinoma invasor deve ser realizada. Verificar se há história prévia ou sincrônica de carcinoma invasor.
3. Classificação e graduação do CDIS: o padrão arquitetural do CDIS é comumente incluído no laudo patológico. Entretanto, tem menos importância prognóstica e preditiva que a graduação histológica. Esta se baseia principalmente no grau nuclear, presença e extensão de necrose e é dividida em graus baixo, intermediário e alto. Recomenda-se o uso dos critérios propostos pela Classificação dos Tumores de Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2012 para graduar o CDIS. Devem ser avaliados: pleomorfismo nuclear, tamanho dos núcleos, padrão da cromatina, presença e tamanho dos nucléolos, mitoses e orientação/polaridade nuclear.
4. Necrose: a presença de necrose se correlaciona com o achado de microcalcificações na mamografia. A necrose pode ser classificada como central ou "comedo" associada a células fantasmas e restos (debris) nucleares, facilmente identificados no menor aumento microscópico. É mais frequente nos carcinomas in situ de alto grau e se correlaciona com microcalcificações lineares ou arborescentes na mamografia. A necrose focal ou puntiforme aparece como pequenos focos, ou necrose de células isoladas, pouco evidentes no menor aumento. A necrose deve ser diferenciada de secreção, em geral hialina e eosinófila com histiócitos e que não contenha restos nucleares.
5. Margens: os espécimes devem ser acompanhados de orientação anatômica para possibilitar a avaliação das margens. A superfície do espécime deve ser pintada com tinta nanquim tomando se o cuidado para que esta não penetre na peça. Se as margens são amostradas perpendicularmente, o patologista deve reportar a distância do CDIS à menor margem. Em razão do crescimento tridimensional do CDIS na árvore ductal, margens negativas não garantem a ausência de CDIS no tecido adjacente. Considera-se margem positiva quando o CDIS toca a área marcada com tinta. Deve-se ter cuidado para minimizar distorções provocadas pela compressão do espécime durante a mamografia de lesões não palpáveis, que podem alterar a

posição anatômica e a avaliação adequada das margens. Se o CDIS está presente nas margens, a extensão do envolvimento está associada à possibilidade de doença residual na mama. O envolvimento das margens é definido como focal (< 1 mm, em um bloco), mínimo/moderado (entre focal e extenso) e extenso (CDIS presente em área maior do que 1,5 cm ou em 5 ou mais campos de menor aumento, ou em 8 ou mais blocos).

6. Tamanho do CDIS: obter a medida exata do CDIS em geral é difícil ou impossível. O tamanho do CDIS está correlacionado com a possibilidade de doença residual, margens positivas ou escassas, recorrência local e não detecção de áreas de carcinoma invasor associadas. Há várias formas de se medir o tamanho do CDIS microscopicamente e em qualquer método o maior foco (ou a dimensão estimada) deve ser informado. Deve-se fazer correlação com a mamografia do espécime nos casos de lesão não palpável. Quando o CDIS está presente em um bloco: se for foco único, informar a maior dimensão. Se presente em focos múltiplos, deve-se medir a maior distância entre os focos de uma mesma secção histológica. Se presente em múltiplos blocos, relatar em quantos blocos, de quais topografias e informar a dimensão do maior foco microscópico. Se a amostra for realizada em cortes sequenciais (seriados) e todo o espécime for emblocado, a extensão do CDIS pode ser calculada usando um diagrama do espécime, a espessura das fatias de tecido e a localização do tumor nos blocos envolvidos. Esse método é o mais indicado em casos que já tenham diagnóstico prévio por core biopsy ou mamotomia. Em amostras não sequenciais, o número de blocos envolvidos por CDIS é correlacionado com a extensão do CDIS até 4 cm. Recomenda-se multiplicar o número de blocos envolvidos pela espessura das secções de tecido (em geral em torno de 0,4 cm). Se o CDIS estiver presente ou próximo a duas margens opostas, a distância entre estas margens pode ser usada como a extensão do CDIS neste espécime. Em casos de CDIS de alto grau, com necrose, pode haver lesão macroscopicamente evidente (em geral, pontilhado brancacento) e esta deve ser medida. Deve-se confirmar a medida macroscópica com o exame microscópico.
7. Mapa de clivagem: recomenda-se a inclusão no laudo patológico do mapa de clivagem do espécime e da listagem da amostra dos blocos com respectiva relação topográfica, para permitir correlação com a mamografia do espécime e possível revisão do exame por patologistas consultantes.

VII. Estudo – imuno-histoquímico

A avaliação de receptores hormonais não é necessária para o diagnóstico de CDIS, entretanto pode auxiliar o na conduta terapêutica da paciente. Estudos indicam que pacientes positivas para receptores de estrógeno que fazem tratamento com tamoxifeno têm menor taxa de progressão para carcinoma invasor. Como os dados da literatura internacional são inconclusivos em relação a uma recomendação geral para utilização rotineira de receptores hormonais no CDIS, estes só deverão ser realizados quando solicitado pela equipe clínica.

VII.1. Estudo imuno-histoquímico para receptores hormonais no CDIS da mama

- ☐ Presença de células tumorais positivas para receptores de estrógeno
- ☐ Presença de células tumorais positivas para receptores de progesterona
- ☐ Ausência de células tumorais positivas para receptores hormonais
- ☐ Resultado pendente (será enviado em laudo complementar)
- ☐ Não realizado (especificar o motivo) _____

Notas explicativas

1. A maioria (75 a 80%) dos CDIS é positiva para receptor de estrógeno (RE). Em geral, a positividade é difusa. Raramente, apenas algumas poucas células neoplásicas são coradas (< 10%). Nessa situação, refere-se o caso como sendo positivo, mas especifica-se em uma nota a porcentagem estimada de células coradas. Não há consenso de como avaliar a reação imuno-histoquímica para receptores de estrógeno e alguns autores sugerem utilizar o sistema de escore de Allred empregado para os carcinomas invasores.
2. Embora os receptores de progesterona (RP) frequentemente sejam realizados juntos com os RE, não há evidências na literatura de benefício real do RP para pacientes com CDIS. Por isso, algumas instituições optam por não fazer o RP de rotina em casos de CDIS. A decisão de realizar ou não esse exame dependerá de consenso entre o patologista e o mastologista.
3. Se os receptores hormonais forem realizados na core biopsy, devem ser repetidos na biópsia excisional apenas se o resultado na core biopsy for negativo.
4. A Organização Mundial de Saúde considera que alguns subtipos raros de carcinoma, como o papilar encistado e o carcinoma papilar sólido, sem carcinoma invasor convencional associado, sejam tratados como CDIS. Mas não há recomendações específicas se os patologistas devem usar para estes subtipos os mesmos marcadores imuno-histoquímicos preditivos de resposta terapêutica indicados para os carcinomas invasores (RE, RP, HER2 e Ki-67) ou apenas os receptores de estrógeno indicados para os CDIS.

VIII- Assinaturas moleculares em CDIS

Ensaios moleculares multigênicos prognósticos e preditivos validados para o CDIS puro são limitados. Ainda não há nenhum ensaio de assinatura molecular capaz de identificar com segurança pacientes com risco específico de recidiva local ou de progressão para carcinoma invasor, mulheres que poderiam prescindir de radioterapia local ou que a terapia adjuvante possa ser omitida com segurança.

O único ensaio validado e comercialmente disponível é o Oncotype DX Breast DCIS Score™. Este ensaio é baseado na expressão de 12 genes derivados dos 21 genes usados no ensaio do escore de recorrência para os carcinomas invasores iniciais. Dos 12 genes, sete são relacionados a câncer (Ki-67, STK15, survivina, CCNB1, MYBL2, PgR e GSTM1) e cinco genes de referência (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS e TFRC). O escore do CDIS pode ser usado para quantificar o risco de ocorrência de câncer ipsilateral (CDIS ou carcioma mamário invasor) após o diagnóstico de CDIS sem receber radioterapia num período de 10 anos após o diagnóstico inicial.

O Oncotype DX DCIS Score™ foi inicialmente validado pelo estudo ECOG clínico, prospectivo e não randomizado, para pacientes que receberam ou não tamoxifen adjuvante. Posteriormente este escore foi validado também em estudo de coorte retrospectivo de pacientes que receberam ou não radioterapia adjuvante.

Há poucos trabalhos que correlacionaram os aspectos patológicos e o resultado do ensaio molecular. Assim, a utilidade de integrar o resultado do Oncotype DX Breast DCIS Score™ na rotina clínica ainda é bem limitada. Novos estudos ainda são necessários para estabelecer um algoritmo com parâmetros múltiplos, que inclua características clínicas, patológicas e moleculares para adequada avaliação prognóstica e preditiva de pacientes com CDIS.

A seleção de blocos para estudo imuno-histoquímica e molecular deve ser guiada pelo patologista. O bloco considerado mais adequado para o teste deve incluir o CDIS com o maior grau histológico observado no exame histopatológico das lâminas coradas pela hematoxilina e eosina, com o maior foco de carcinoma in situ em uma mesma lâmina. Deve-se evitar amostra com comedonecrose extensa e baixa celularidade.

IX. Bibliografia

Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. J Clin Oncol 2012; 30(12):1268-73.

Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition).* Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017

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

Hanna WM, Parra-Herran C, Lu FI, Slodkowska E, Rakovitch E, Nofech-Mozes S. Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies. Mod Pathol. 2019, 32(7):896-915.

Harada S, Mick R, Roses RE, Graves H, Niu H, Sharma A et al. The significance of HER-2/neu receptor positivity and immunophenotype in ductal carcinoma in situ with early invasive disease. J Surg Oncol 2011; 104(5):458-65.

Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (eds.). WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC, 2012.

Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL,et al. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast.Arch Pathol Lab Med. 2009 Jan;133(1):15-25.

Lester SC, Connolly JL, Amin MB. College of American Pathologists protocol for the reporting of ductal carcinoma in situ. Arch Pathol Lab Med 2009; 133(1):13-4.

CAPÍTULO 16

MAMA Carcinoma INVASIVO

Marina de Brot

Maria do Carmo

Código de topografia

C50 Carcinoma invasivo da mama

I. Identificação

Número do exame _____

Paciente _____ RG _____

Idade _____ Sexo _____

Etnia _____ Procedência _____

Médico _____

Procedimento cirúrgico _____

Data da operação ___/___ /___

Lateralidade

- ☐ Mama direita
- ☐ Mama esquerda
- ☐ Não especificada

Local da lesão _____ (QSL; QSM; QIL; QIM; papila; central; cauda axilar; junção dos QQ _____ ; outros [especificar] _____)

II. Informações radiológicas

Mamografia

- ☐ Tipo de lesão _____
- ☐ Categoria BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System) (0 a 6) _____

Ultrassonografia (US)

- ☐ Tipo de lesão _____
- ☐ Categoria BI-RADS® (0 a 6) _____

Ressonância magnética (RM)

- ☐ Tipo de lesão _____
- ☐ Categoria BI-RADS® (0 a 6) _____

Marcação pré-operatória por fio metálico, guiada por imagem

- ☐ Realizada
- ☐ Não realizada

Acompanha radiografia/US da peça cirúrgica

- ☐ Sim
- ☐ Não

Lesão presente

- ☐ Sim
- ☐ Não

III. Resumo clínico

Importante: história familiar de câncer de mama ou de ovário e/ou mutação do BRCA1, BRCA2; história obstétrica – gravidez recente/amamentação; terapia de reposição hormonal; quadro clínico; mamografia, US e/ou RM anteriores; procedimentos prévios e respectivos diagnósticos; status pós-QT-neoadjuvante e/ou radioterapia. _____

IV. Procedimentos

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia por agulha grossa sob controle de imagem
- ☐ Por US
- ☐ Por estereotaxia
- ☐ Por pistola automática (core biopsy)
- ☐ Obtida por sucção a vácuo (mamotomia)
- ☐ Biópsia excisional (tumorectomia)
- ☐ Quadrantectomia/setorectomia
- ☐ Sem dissecção axilar
- ☐ Com dissecção axilar convencional
- ☐ Com linfonodo-sentinela

Número de linfonodos e nível de captação _____

Técnica de localização

☐ Radiocoloide
☐ Corante azul
☐ Ambos
☐ Exérese de ductos principais
☐ Mamoplastia
☐ Cápsula de implante mamário
☐ Inclui o implante
☐ Não inclui o implante
☐ Mastectomia poupando a pele (skin-sparing): remove a mama e o complexo areolomamilar (CAM) com pequena extensão da pele circundante
☐ Mastectomia poupando o mamilo (nipple-sparing): retira a mama, sem remoção do mamilo ou da pele (o tecido retroareolar deve ser cuidadosamente examinado)
☐ Mastectomia subcutânea (adenomastectomia)
☐ Mastectomia simples (sem conteúdo axilar)
☐ Mastectomia radical modificada (com conteúdo axilar)
☐ Mastectomia radical a Halsted (com remoção do músculo peitoral maior e menor)
☐ Outros (especificar) _____

V. Exame macroscópico (ver item X)

VI. Exame microscópico

VI.1 Classificação histológica dos tumores da mama* (OMS, 2012)

* **Nota:** Foi transcrita na íntegra, embora este texto trate apenas do carcinoma invasivo. Acrescentou-se à tabela detalhes complementares especificados no texto da OMS.

VI.1.1 Tumores epiteliais

☐ Carcinoma microinvasivo

VI.1.1.1 Carcinoma invasivo

☐ Carcinoma invasivo de tipo não especial (TNE)/carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE)
☐ Variantes morfológicas do carcinoma invasivo de tipo não especial: carcinoma pleomórfico, carcinoma com células gigantes estromais tipo osteoclásticas, carcinoma com características coriocarcinomatosas e carcinoma com características melanocíticas
☐ Carcinoma invasivo misto (de tipo não especial + tipo especial)
☐ Carcinoma lobular invasivo (de tipo clássico e variantes: sólida, alveolar, pleomórfica, tubulolobular); carcinoma lobular misto (clássico + variante)
☐ Carcinoma tubular
☐ Carcinoma cribriforme
☐ Carcinoma mucinoso
☐ Carcinoma com características medulares (carcinoma medular, carcinoma medular atípico e carcinoma invasivo de tipo não especial com características medulares)
☐ Carcinoma com diferenciação apócrina
☐ Carcinoma com diferenciação para células em anel de sinete
☐ Carcinoma micropapilar invasivo
☐ Carcinoma metaplásico de tipo não especial
☐ Carcinoma adenoescamoso de baixo grau, carcinoma metaplásico fibromatose-símile, carcinoma escamocelular e carcinoma de células fusiformes
☐ Carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal: diferenciação condroide, diferenciação óssea e outros tipos de diferenciação mesenquimal
☐ Carcinoma metaplásico misto
☐ Carcinoma mioepitelial

VI.1.1.1.1 Tipos raros

- ☐ Carcinoma com características neuroendócrinas (tumor neuroendócrino bem diferenciado, carcinoma neuroendócrino mal diferenciado ou carcinoma de pequenas células e carcinoma com diferenciação neuroendócrina)
- ☐ Carcinoma secretor
- ☐ Carcinoma papilar invasivo
- ☐ Carcinoma de células acinares
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
- ☐ Carcinoma polimorfo
- ☐ Carcinoma oncocítico
- ☐ Carcinoma rico em lipídios
- ☐ Carcinoma de células claras rico em glicogênio
- ☐ Carcinoma sebáceo
- ☐ Tumores do tipo de glândula salivar/glândulas anexiais da pele (cilindroma e hidradenoma de células claras)

VI.1.1.2 Tumores epiteliais-mioepiteliais

- ☐ Adenoma pleomórfico
- ☐ Adenomioepitelioma e adenomioepitelioma com carcinoma
- ☐ Carcinoma adenoide cístico

VI.1.1.3 Lesões precursoras

- ☐ Carcinoma ductal in situ (CDIS)
- ☐ Neoplasia lobular
- ☐ Carcinoma lobular in situ (CLIS)
- ☐ Carcinoma lobular in situ clássico
- ☐ Carcinoma lobular in situ pleomórfico
- ☐ Hiperplasia lobular atípica

VI.1.1.4 Lesões proliferativas intraductais

- ☐ Hiperplasia ductal usual (HDU)
- ☐ Lesões de células colunares incluindo atipia epitelial plana
- ☐ Hiperplasia ductal atípica (HDA)

VI.1.1.5 Lesões papilares

- ☐ Papiloma intraductal
- ☐ Papiloma intraductal com hiperplasia atípica
- ☐ Papiloma intraductal com carcinoma ductal in situ
- ☐ Papiloma intraductal com carcinoma lobular in situ
- ☐ Carcinoma papilar intraductal
- ☐ Carcinoma papilar encapsulado
- ☐ Carcinoma papilar encapsulado com invasão/carcinoma papilar sólido (in situ e invasivo)

VI.1.1.6 Proliferações epiteliais benignas

- ☐ Adenose esclerosante
- ☐ Adenose apócrina
- ☐ Adenose microglandular
- ☐ Cicatriz radial/lesão esclerosante complexa
- ☐ Adenomas (tubular, lactante, apócrino, ductal)

VI.1.2 Tumores mesenquimais

- ☐ Fasciiste nodular
- ☐ Miofibroblastoma
- ☐ Fibromatose de tipo desmoide
- ☐ Tumor miofibroblástico inflamatório
- ☐ Lesões vasculares benignas (hemangioma, angiomatose e lesões vasculares atípicas)
- ☐ Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
- ☐ Tumor de células granulares
- ☐ Tumores benignos de bainha neural periférica (neurofibroma e schwannoma)
- ☐ Lipoma/angiolipoma
- ☐ Lipossarcoma
- ☐ Angiossarcoma
- ☐ Rabdomiossarcoma
- ☐ Osteossarcoma
- ☐ Leiomioma
- ☐ Leiomiossarcoma

VI.1.3 Tumores fibroepiteliais

- ☐ Fibroadenoma
- ☐ Tumor phyllodes (benigno, borderline, maligno; tumor estromal periductal de baixo grau)
- ☐ Hamartoma

VI.1.4 Tumores do mamilo

- ☐ Adenoma do mamilo
- ☐ Tumor seringomatoso
- ☐ Doença de Paget do mamilo

VI.1.5 Linfoma maligno

- ☐ Linfoma de grandes células B difuso
- ☐ Linfoma de Burkitt
- ☐ Linfoma de células T
  - ☐ Linfoma de grandes células anaplásico, ALK negativo
- ☐ Linfoma de células B extranodal da zona marginal de tipo MALT
- ☐ Linfoma folicular

VI.1.6 Tumores metastáticos

VI.1.7 Tumor da mama masculina

- ☐ Ginecomastia
- ☐ Carcinoma (invasivo/in situ)

VI.1.8 Padrões clínicos

- ☐ Carcinoma inflamatório
- ☐ Carcinoma de mama bilateral

VI.2 Relatório anatomopatológico em carcinoma invasivo da mama

Recomenda-se incluir no relatório final: tipo de espécime, lateralidade e local do tumor, características do tumor (dimensões, multifocalidade/multicentricidade, tipo histológico, componente in situ associado, grau histológico), invasão vascular, status das margens pintadas com nanquim, menor distância do tumor às margens, status axilar (número de linfonodos comprometidos/número de linfonodos encontrados, dimensão do menor foco metastático – para caracterização de micrometástase ou células tumorais isoladas – e extensão extracapsular e/ou coalescência), estadiamento pós-cirúrgico (pTNM).

VI.3 Check-list para o diagnóstico de carcinoma invasivo

VI.3.1 Grau histológico do carcinoma invasivo (Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston e Ellis)

Diferenciação tubular

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3

Grau nuclear

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3

Índice mitótico

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3

Grau histológico final (soma de pontos obtidos em cada uma das características anteriores)

- ☐ Baixo grau (bem diferenciado): 3 a 5 pontos
- ☐ Grau intermediário (moderadamente diferenciado): 6 a 7 pontos
- ☐ Alto grau (mal diferenciado): 8 a 9 pontos

VI.3.2 Tamanho do tumor (deve ser utilizado o maior diâmetro do componente invasivo para fins de pTNM)

- ☐ Microinvasão (≤ 0,1 cm)
- ☐ Maior diâmetro do maior foco de invasão (> 0,1 cm): à macroscopia ____ cm; à microscopia ____ mm
- ☐ Maior diâmetro da totalidade do tumor ____ cm ou mm (incluindo o componente ductal in situ) nos casos em que o tumor invasivo não corresponder ao diâmetro total do tumor
- ☐ Não diretamente mensurável: neoplasia presente em ____ corte(s) histológico(s) do total de ____ corte(s) examinado(s), medindo ____ mm de maior diâmetro na preparação histológica em que estiver mais bem representada
- ☐ Apenas o carcinoma ductal in situ está presente após quimioterapia neoadjuvante pré-operatória
- ☐ Ausência de tumor residual após quimioterapia neoadjuvante pré-operatória

VI.3.3 Avaliação da extensão do carcinoma in situ (quando associado a carcinoma invasivo)

- ☐ Ausente
- ☐ Escasso
- ☐ Extenso (maior que 25% da área tumoral)
- ☐ Outros (especificar) _____
- ☐ Maior diâmetro estimado: à macroscopia ____ cm; à microscopia ____ mm
- ☐ Não diretamente mensurável: neoplasia in situ presente em ____ corte(s) histológico(s) do total de ____ corte(s) examinado(s), medindo ____ mm de maior diâmetro na preparação histológica em que estiver mais bem representada
- ☐ Padrão arquitetural do carcinoma ductal in situ _____
- ☐ Grau nuclear do carcinoma ductal in situ (1/2/3) _____
- ☐ Necrose
- ☐ Focal
- ☐ Central, expansiva ("comedo")

VI.3.4 Multifocalidade e multicentricidade

VI.3.4.1 Multifocalidade (vários focos em um mesmo quadrante com distância dos focos ≥ 5 cm)

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Número de focos _____
- ☐ Diâmetro de cada foco _____
- ☐ Diâmetro do foco maior (pTNM) _____
- ☐ Mesmo tipo e grau histológico
- ☐ Diferentes tipos e graus histológicos (especificar) _____

VI.3.4.2 Multicentricidade (distância dos focos > 5 cm presentes em mais de um quadrante). Só pode ser verificada em mastectomias, não sendo possível essa avaliação em espécimes menores

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Número de focos _____
- ☐ Diâmetro de cada foco _____
- ☐ Diâmetro do foco maior (pTNM) _____
- ☐ Mesmo tipo e grau histológico
- ☐ Diferentes tipos e graus histológicos (especificar) _____

VI.3.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

- ☐ Ausente
- ☐ Duvidosa (provável, mas não definitiva)
- ☐ Não avaliável
- ☐ Presente
- ☐ Peritumoral
- ☐ Dérmica
- ☐ Dérmica associada a quadro clínico de carcinoma inflamatório (pT4d)

VI.3.6 Infiltrado inflamatório no estroma tumoral

- ☐ Ausente
- ☐ Leve
- ☐ Moderado
- ☐ Intenso
- ☐ Não avaliável

VI.3.7 Invasão perineural e neural

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

VI.3.8 Necrose tumoral

- ☐ Ausente
- ☐ Leve
- ☐ Moderada
- ☐ Intensa
- ☐ Não avaliável

VI.3.9 Avaliação da extensão tumoral

Pele da mama

- ☐ Livre de neoplasia
- ☐ Invasão sem ulceração
- ☐ Invasão com ulceração (pT4b)
- ☐ Nódulo-satélite ipsilateral, não contíguo com o carcinoma invasivo da mama (pT4b)
- ☐ Não avaliável

Papila

- ☐ Livre de neoplasia
- ☐ Doença de Paget
- ☐ Envolvida por carcinoma ductal in situ
- ☐ Envolvida por extensão direta de carcinoma invasivo
- ☐ Não avaliável

Músculo peitoral

- ☐ Livre de neoplasia
- ☐ Invasão do músculo
- ☐ Invasão da fáscia muscular
- ☐ Não avaliável

Outras estruturas da parede torácica (costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior) (especificar) _____

- ☐ Ausência de invasão
- ☐ Com invasão (pT4a)

VI.3.10 Margens cirúrgicas

- ☐ Livres

  A menor distância do tumor à margem é de ____ cm ou mm. Peça com orientação topográfica – as menores distâncias do tumor às margens são: anterior ____; posterior (base) ____; lateral ____; medial ____; superior ____; inferior ____ cm ou mm
- ☐ Comprometidas (especificar localizações)
- ☐ Macroscopicamente comprometidas
- ☐ Comprometimento detectado à microscopia
- ☐ Envolvidas por carcinoma invasivo
- ☐ Envolvimento focal
- ☐ Envolvimento multifocal
- ☐ Envolvimento difuso
- ☐ Envolvidas por carcinoma in situ
- ☐ Envolvimento focal
- ☐ Envolvimento multifocal
- ☐ Envolvimento difuso

VI.3.11 Avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante pré-cirúrgica

Na mama

- ☐ Ausente
- ☐ Resposta parcial
- ☐ Resposta completa (ausência de tumor residual)

No(s) linfonodo(s)

- ☐ Ausência de metástase
- ☐ Metástase sem sinais de resposta ao tratamento
- ☐ Metástase com sinais de resposta parcial
- ☐ Ausência de metástase com fibrose cicatricial sugestiva de resposta completa

VI.3.12 Alterações do parênquima mamário não tumoral

Listar as alterações encontradas _____

VI.3.13 Linfonodos axilares ipsilaterais

- ☐ Linfadenectomia convencional
- ☐ Linfonodo-sentinela

Número de linfonodos com metástases/número de linfonodos examinados ___ /___

- ☐ Macrometástases
- ☐ Micrometástases (> 0,2 a ≥ 2 mm)
- ☐ Células tumorais isoladas (≤ 0,2 mm ou menos de 200 células)
- ☐ Detectadas à HE
- ☐ Detectadas por imuno-histoquímica
- ☐ Detectadas por métodos moleculares (RT-PCR e outros) (especificar) _____
- ☐ Invasão capsular
- ☐ Extensão extracapsular
- ☐ Coalescência de linfonodos

VI.3.14 Exame intraoperatório (congelação)

- ☐ Não realizado
- ☐ Do nódulo
- ☐ Negativo (especificar o diagnóstico) _____
- ☐ Positivo (especificar o diagnóstico) _____
- ☐ Inconclusivo (aguardar exame em parafina)
- ☐ Das margens (especificar local) _____
- ☐ Negativas (medir a menor distância do tumor à margem) _____
- ☐ Positivas (especificar extensão do envolvimento e tipo de tumor) _____
- ☐ Inconclusivas (aguardar exame em parafina)
- ☐ Do linfonodo-sentinela

Número de linfonodos-sentinela examinado _____

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo

Número de linfonodos-sentinela positivos/número de linfonodos-sentinela examinados ___ /___

- ☐ Macrometástase
- ☐ Micrometástase
- ☐ Células tumorais isoladas

VI.3.15 Fatores preditivos de resposta terapêutica em câncer de mama

Por imuno-histoquímica: especificar o anticorpo utilizado, o sistema de detecção, de revelação, respectivos fornecedores e o método de recuperação de epítopo.

VI.3.15.1 Receptores hormonais (imunoexpressão nuclear)

Receptor de estrogênio

- ☐ Negativo: nenhuma coloração ou menos de 1% dos núcleos das células neoplásicas corados
- ☐ Positivo: coloração nuclear em 1% ou mais dos núcleos das células neoplásicas (especificar a porcentagem de células neoplásicas que expressam o antígeno nuclear e a intensidade da coloração fraca, moderada ou forte)
- ☐ Receptor de progesterona
- ☐ Negativo: nenhuma coloração ou menos de 1% dos núcleos das células neoplásicas corados
- ☐ Positivo: coloração nuclear em 1% ou mais dos núcleos das células neoplásicas (especificar a porcentagem de células neoplásicas que expressam o antígeno nuclear e a intensidade da coloração fraca, moderada ou forte)

Nota: Sempre que possível, selecionar um bloco que inclua tecido mamário normal (controle interno).

VI.3.15.2 HER2: superexpressão da proteína HER2 na membrana da célula neoplásica no componente invasivo do tumor

Resultado

- ☐ Negativo (escore 0)
- ☐ Negativo (escore 1+)
- ☐ Indeterminado (escore 2+)/requer Fish, Cish ou Sish
- ☐ Positivo (escore 3+)

Fish (amplificação gênica do HER2)

- ☐ Não realizada
- ☐ Realizada
- ☐ Não amplificada

- ☐ Amplificada
- ☐ Duvidosa

Outras técnicas especiais (especificar) _____

Resultado _____

VII. Estadiamento anatomopatológico (AJCC-UICC, 2010)

Descritores (quando aplicável)

- ☐ m (múltiplos focos de carcinoma invasivo)
- ☐ r (recorrente)
- ☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário (maior diâmetro do tumor invasivo)

- ☐ pTX – Não avaliável
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma in situ
- ☐ Tis – (CDIS) Carcinoma ductal in situ
- ☐ Tis – (CLIS) Carcinoma lobular in situ
- ☐ Tis – (Paget) Doença de Paget do mamilo sem carcinoma invasivo ou in situ na mama

Nota: A doença de Paget associada ao tumor da mama é classificada de acordo com o tamanho do tumor mamário, devendo ser referida no laudo a ocorrência de doença de Paget.

Nota: A doença de Paget associada ao tumor da mama é classificada de acordo com o tamanho do tumor mamário, devendo ser referida no laudo a ocorrência de doença de Paget.

- ☐ pT1 – ≤ 2 cm
- ☐ pT1mi – Microinvasão (foco ou focos ≤ 0,1 cm)
- ☐ pT1a – > 0,1 cm e ≤ 0,5 cm
- ☐ pT1b – > 0,5 cm e ≤ 1 cm
- ☐ pT1c – > 1 cm e ≤ 2 cm
- ☐ pT2 – > 2 cm e ≤ 5 cm
- ☐ pT3 – > 5 cm
- ☐ pT4 – Tumor de qualquer tamanho com invasão da parede torácica e/ou pele (com ulceração ou nódulos)
- ☐ pT4a –Extensão da parede torácica (invasão de costelas, músculos intercostais e músculo serrátil anterior); a invasão de músculo peitoral isoladamente não está incluída
- ☐ pT4b –Edema (incluindo peau d'orange), ulceração ou nódulos-satélite ipsilaterais na pele da mama
- ☐ pT4c –Presença de ambos, pT4a e pT4b
- ☐ pT4d –Carcinoma inflamatório

pN – Linfonodos regionais (requer excisão com avaliação histológica de pelo menos o nível I axilar (6 ou mais linfonodos)

- ☐ pNX Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
- ☐ pN0 (i+) – Presença de células tumorais isoladas (CTI), detectadas por HE ou por exame imuno-histoquímico (menor ou igual a 0,2 mm ou até 200 células em uma única secção histológica completa do linfonodo)
- ☐ pN0 (i-) – Pesquisa imuno-histoquímica negativa para células neoplásicas isoladas
- ☐ pN0 (mol+) – Pesquisa molecular (geralmente RT-PCR) para células tumorais positivas, mas sem nenhuma célula detectada nos cortes corados pelo HE ou imuno-histoquímica
- ☐ pN0 (mol-) – Pesquisa molecular para células neoplásicas isoladas negativa

Nota: O conceito de pN0 (i-) é questionável, pois nenhuma técnica exclui completamente a possibilidade de existirem CTI.

- ☐ pN1 –Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares ipsilaterais e/ou nos linfonodos da cadeia mamária interna pela biópsia do linfonodo-sentinela, mas não detectável clinicamente
- ☐ pN1mi – Micrometástase (maior do que 0,2 mm e/ou mais de 200 células, porém menor ou igual a 2 mm)
- ☐ pN1a – Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares, incluindo pelo menos um foco maior do que 0,2 mm
- ☐ pN1b – Linfonodo da cadeia mamária interna com micrometástase ou macrometástase detectada pelo linfonodo-sentinela, mas não detectável clinicamente
- ☐ pN1c – Metástases de 1 a 3 linfonodos axilares e em linfonodo da cadeia mamária interna com micrometástase ou macrometástase detectada pela biópsia do linfonodo-sentinela, mas não detectável clinicamente (se associada com mais de 3 linfonodos axilares positivos, classificar como pN3b)
- ☐ pN2 –Metástases em 4 a 9 linfonodos ou em linfonodo da cadeia mamária interna clinicamente aparente, na ausência de metástase axilar
- ☐ pN2a –Metástases em 4 a 9 linfonodos axilares, pelo menos uma metástase maior do que 2 mm
- ☐ pN2b –Metástases em linfonodos da cadeia mamária interna detectadas clinicamente, na ausência de comprometimento axilar
- ☐ pN3 –Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares*, ou em linfonodos infraclaviculares (nível III), ou em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral clinicamente aparentes, na presença de 1 ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares com metástase microscópica (macrometástase ou micrometástase) nos linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, clinicamente inaparente; ou em linfonodo supraclavicular ipsilateral
- ☐ pN3a –Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares, pelo menos uma metástase maior do que 2 mm ou metástase em linfonodo infraclavicular (nível III)
- ☐ pN3b –Metástases em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral detectadas clinicamente na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou metástases em mais de 3 linfonodos axilares associadas com doença microscópica (mascrometástase ou micrometástase) em linfonodo-sentinela da cadeia mamária interna, mas não clinicamente aparente
- ☐ pN3c –Metástases em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(is)

* **Nota:** Em classificação baseada apenas no linfonodo-sentinela sem dissecção axilar subsequente, utiliza-se "(ls)" para "linfonodo-sentinela". Exemplo: pN0(ls). Se, contudo, em uma dissecção axilar forem identificados menos de 6 linfonodos, utiliza-se também o modificador (ls).

pM – Metástases a distância

- ☐ pMX –Não avaliadas
- ☐ pM0 –Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 –Metástase a distância

Tabela 1 Estadiamento TNM para câncer de mama.

Estádio	T	N	M
IA	T1*	N0	M0
IB	T0, T1*	N1 mi	M0
IIA	T0, T1* T2	N1 N0	M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0, T1*, T2 T3	N2 N1, N2	M0 M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

* T1 inclui T1 mi.

VIII. Diagnóstico final (exemplos)

VIII.1 De carcinoma invasivo da mama

VIII.1.1 Quadrantectomia direita (QSE)

Carcinoma invasivo de tipo não especial (carcinoma ductal invasivo SOE). Grau histológico (Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston e Ellis) intermediário/grau 2 (formação tubular = escore 3; grau nuclear = escore 2; índice mitótico = escore 1/soma dos escores = 6). Carcinoma ductal in situ de padrão sólido e comedônico com microcalcificações, grau nuclear 2, extenso (representando cerca de 85% do volume do tumor), ocorrendo em múltiplos focos na periferia do componente invasivo. Não se observa invasão vascular. O tumor mede 2 cm no maior diâmetro com 0,6 cm formado pelo componente invasivo e 1,4 cm pelo componente in situ. Base focalmente comprometida por carcinoma ductal in situ. As menores distâncias do tumor às demais margens são: anterior (pele) 1 cm; superior 0,7 cm; inferior 1 cm; lateral 0,8 cm; medial 1,2 cm. Adenose no parênquima adjacente.

VIII.1.2 Linfonodos-sentinela axilares direitos (dois)

Linfonodo hipercapitante: carcinoma ductal micrometastático (foco de 0,3 mm de maior diâmetro). Linfonodo de menor captação: não se identificam metástases.

Histiocitose sinusal.

Estadiamento pTNM (referir a edição do TNM): pT1bN1mi(ls)MX.

IX. Comentários

IX.1 Informações radiológicas

Principalmente nas lesões detectadas por métodos de imagem, é imprescindível a correlação imagemologia/anatomia patológica; por isso, é importante que o patologista conheça o grau de suspeição mamográfica das lesões que recebe para exame histopatológico. A classificação do American College of Radiology, o BI-RADS, adotada pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, estabelece as seguintes categorias para a mamografia:

- ☐ Categoria 0: incompleto. Necessita de avaliação adicional (repetição da mamografia, complementação com US, etc.).
- Categoria 1: negativa (sem anormalidades).
- Categoria 2: achados benignos.
- Categoria 3: achados provavelmente benignos. É recomendável seguimento mamográfico a intervalos curtos.
- Categoria 4: anormalidade suspeita (biópsia deve ser considerada). Subdividida em 4A (suspeita baixa), 4B (suspeita intermediária) e 4C (suspeita moderada).
- Categoria 5: altamente sugestiva de malignidade (tomar a ação apropriada).
- Categoria 6: malignidade, ainda não tratada, comprovada por biópsia (tomar a ação apropriada).

Nota: Normalmente, a partir da categoria 3 se iniciam outros procedimentos para diagnóstico, como PAAF, core biopsy e mamotomia.

IX.2 Carcinoma microinvasivo

A maioria dos autores conceitua microinvasão como foco ou focos com extensão além da membrana basal ductal, para o estroma adjacente não especializado (interductal e interlobular) ou para o tecido adiposo, nenhum dos focos ultrapassando 1 mm de maior diâmetro. O sistema TNM também utiliza o ponto de corte de 1 mm. A classificação da OMS (2012) admite as dificuldades, no que se refere à exigência de o foco microinvasivo se situar fora do estroma periductal especializado, e referencia o diagnóstico de microinvasão nesse local, quando o aspecto histológico é convincente.

IX.3 Classificação histológica dos carcinomas invasivos (OMS, 2012)

Os tumores mamários invasivos, em sua maioria, são carcinomas ductais, que não apresentam padrão citológico ou arquitetural especial. Na classificação anterior, eram denominados carcinomas ductais invasivos SOE. A atual classificação optou pela designação "carcinoma invasivo de tipo não especial". O objetivo é evitar o uso do termo "ductal", que induz o conceito errôneo de que esses tumores são exclusivamente derivados do epitélio ductal, quando se sabe que a maioria dos carcinomas ductais ou lobulares se origina das unidades ductolobulares terminais.

Alguns tumores exibem características peculiares (p. ex., abundante secreção de muco) que determinam um padrão morfológico especial e também um prognóstico diferenciado. Esses tumores são chamados "tipos especiais puros" quando essas características citológicas e arquiteturais estão presentes em mais de 90% da neoplasia. São chamados "tipos mistos" quando um componente ductal invasivo SOE compõe cerca de 10 a 49% do tumor, sendo o restante representado por um tipo especial reconhecido (p. ex., carcinoma invasivo misto, de tipo não especial associado a carcinoma mucinoso).

A classificação recomenda, ainda, a utilização do termo "carcinoma invasivo com características medulares", dada a baixa reprodutibilidade dos critérios para o diagnóstico do carcinoma medular clássico, carcinoma medular atípico e carcinoma invasivo de tipo não especial com características medulares. Também considera que, como aspectos morfológicos apócrinos podem ocorrer em qualquer tipo de carcinoma invasivo ou in situ, é preferível a utilização do termo "carcinoma com diferenciação apócrina", categorizando a neoplasia de acordo com o tipo primário de carcinoma (p. ex., carcinoma lobular invasivo pleomórfico com diferenciação apócrina).
Dentre os carcinomas lobulares invasivos, é importante o reconhecimento da variante pleomórfica caracterizada por mostrar maior grau de atipia celular e pleomorfismo, alto índice mitótico quando comparado ao carcinoma lobular invasivo clássico, podendo ser negativo para receptores hormonais e positivo para o HER2, com alto índice proliferativo. No diagnóstico diferencial entre o carcinoma lobular clássico e o carcinoma invasivo de tipo não especial, grau 1, com características lobulares, é útil o exame imuno-histoquímico, com os marcadores E-caderina e p120, os quais mostram ausência de expressão de membrana para E-caderina e localização citoplasmática da catenina p120 em contraste com a positividade para E-caderina e expressão de membrana da p120 no carcinoma ductal. Vale ressaltar que 15% dos carcinomas lobulares invasivos expressam E-caderina.

IX.4 Tamanho do tumor

IX.4.1 Aspectos gerais

O tamanho do tumor é definido pelo maior diâmetro do componente invasivo para fins de pTNM. É avaliado conforme as possibilidades de visibilização à macroscopia (cm) ou à microscopia (mm). Caso haja discordância entre macroscopia e microscopia, optar pela segunda. Tumores bilaterais são estadiados separadamente. Em espécime contendo parte do tumor (tumor seccionado durante a cirurgia), caso a margem esteja macroscopicamente comprometida, o tumor é enquadrado como pTX porque a sua extensão total ainda não terá sido determinada. No entanto, deve-se fornecer a informação de maior diâmetro tumoral, especificando que o tamanho verdadeiro pode ser maior. Na cirurgia posterior para ampliação de margens, não se deve somar o diâmetro do tumor residual ao da peça anterior, pois a medida tende a ser superestimada. Em tumores pequenos, quando a core biopsy ou a biópsia incisional mostrar maior área de invasão que na biópsia excisional, considerar o maior foco de invasão para estadiamento pTNM. Se após a QT-neoadjuvante prévia houver apenas CDIS, considerar como ypTis e, na ausência de neoplasia residual, como ypT0.

O carcinoma ductal in situ puro deve ser medido e enquadrado como pTis no pTNM. Em caso de carcinoma invasivo associado a carcinoma ductal in situ, o tumor deve ser medido na totalidade (dado importante na decisão de cirurgia conservadora), embora, para fins de pTNM, só se utilize a medida do componente invasivo. Se o carcinoma in situ for encontrado em múltiplos focos, fora da massa tumoral invasiva, e corresponder a mais de 25% do tumor, deve ser relatado como "carcinoma invasivo com extenso componente de carcinoma ductal in situ". A medida separada do componente in situ pode não ser necessária quando este não for extenso. Se o foco (ou focos) de invasão for menor ou igual a 1 mm, o tumor é classificado como carcinoma microinvasivo (pT1mi).

IX.4.2 Tumores múltiplos

Na ocorrência de mais de um tumor na mesma mama, deve-se citar o número e os tamanhos dos tumores (mas apenas a medida do maior deve ser utilizada para fins de TNM). A classificação TNM adota o modificador "m" para distinguir casos com múltiplos focos de invasão daqueles com foco único. Carcinomas múltiplos ipsilaterais, em geral, são de aparência semelhante tanto na morfologia quanto no imunofenótipo, e o exame imuno-histoquímico deve ser feito apenas no tumor maior. Na ocorrência de tumores de tipo ou grau histológico distintos, deve-se submetê-los separadamente à imunofenotipagem, pois é provável que se tratem de tumores sincrônicos, biologicamente distintos.

Deve-se ter cuidado na avaliação de focos-satélite menores muito próximos (distância entre 1 e 5 mm), pois, em geral, correspondem a um tumor único com provável conexão em outro plano de corte.

É importante submeter o tecido entre os múltiplos focos tumorais para caracterização de multifocalidade ou multicentricidade.

IX.4.3 Graduação histológica do carcinoma invasivo

Todos os carcinomas invasivos da mama devem ser graduados. Recomenda-se o grau histológico combinado ou final de Nottingham (modificação de Elston-Ellis do sistema de graduação de Scarff-Bloom-Richardson), que leva em conta a formação de túbulos, o pleomorfismo nuclear e o índice mitótico. Um sistema de escore de 1 a 3 é dado para cada um desses parâmetros avaliados separadamente, da seguinte maneira:

☐ Formação tubular: escore 1 (na maior parte do tumor, > 75%), escore 2 (entre 10 e 75%) e escore 3 (em menos de 10%).
• Grau nuclear (pleomorfismo): escore 1 – núcleos pequenos, com pouco aumento ou variação no tamanho em comparação com os núcleos das células epiteliais ductais normais, com contornos regulares e uniformidade da cromatina nuclear; escore 2 – os núcleos são maiores do que os núcleos das células ductais normais, aspecto vesiculoso, nucléolos mais visíveis, geralmente únicos e com variação moderada no tamanho e na forma; e escore 3 – variação acentuada no tamanho e na forma nuclear, nos núcleos volumosos e bizarros, nos vesiculosos, com nucléolos grandes proeminentes, geralmente múltiplos.
• Índice mitótico: contar apenas as figuras de mitose bem definidas, ignorando-se núcleos hipercromáticos e picnóticos. As figuras de mitose são contadas em 10 campos de maior aumento na periferia do tumor, onde a atividade proliferativa for intensa. Se houver variações do número de mitoses observadas em áreas diferentes do tumor, devem ser contados outros grupos de 10 campos para se obter a contagem correta (mais alta). É necessário calibrar o microscópio para produzir dados comparáveis, pois o tamanho do campo de maior aumento varia até 6 vezes de acordo com cada fabricante de microscópio. Portanto, a avaliação dos pontos para contagens mitóticas é feita de acordo com a área do campo de aumento maior (400 x)

do microscópio. A última edição da OMS (2012) forneceu uma tabela para contagem mitótica de acordo com os vários campos do microscópio. Por exemplo: campo de 0,40 mm: contagem mitótica escore 1: ≤ 4, escore 2: 5-9, escore 3: ≥ 10; campo de 0,60 mm: escore 1: ≤ 10, escore 2: 11-20, escore 3: ≥ 21.
• Importante: o retardo na fixação pode reduzir a contagem mitótica.
• Grau histológico combinado ou final: os escores de cada elemento são somados, resultando em escore de 3 a 9 pontos. A graduação final é expressa da seguinte forma:
• 3 a 5 pontos: baixo grau, grau 1 (bem diferenciado);
• 6 a 7 pontos: grau intermediário, grau 2 (moderadamente diferenciado);
• 8 a 9 pontos: alto grau, grau 3 (pouco diferenciado).

IX.4.4 Invasão vascular

Associa-se à maior frequência de metástase axilar e é também um fator prognóstico independente de recorrência local e a distância. Pode ocorrer em aproximadamente 15% das pacientes sem metástase axilar e, neste grupo, é ainda mais importante como fator prognóstico. Deve ser avaliada no tecido mamário adjacente ou a distância do carcinoma invasivo. Não há necessidade de separar invasão linfática de invasão de vasos sanguíneos. Na invasão vascular verdadeira, agrupamentos de células neoplásicas são encontrados no interior de espaços totalmente revestidos por células endoteliais, com aderência das células neoplásicas ao endotélio. Pode haver trombos, hemácias ou material amorfo semelhante à linfa no interior dos espaços vasculares que geralmente são encontrados ao redor de artérias. São necessários cuidados com artefatos de retração que podem simular invasão vascular. No artefato de fixação, os agrupamentos de células tumorais separam-se do estroma por colapso, retendo o contorno exato do espaço resultante do artefato. Tais espaços não são revestidos por células endoteliais, são vazios e podem ou não ser circundados por células estromais.

IX.4.5 Fatores preditivos de resposta terapêutica em câncer de mama

Além dos fatores prognósticos clássicos (TNM, tipo e grau histológico do tumor) é importante a verificação por imuno-histoquímica dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP) validados como úteis no manejo clínico de pacientes, como fatores preditivos de resposta à terapia hormonal. Mais recentemente, também o HER2 foi validado como fator preditivo de resposta às terapias-alvo contra a proteína do HER2 (trastuzumabe e lapatinibe), além de identificar pacientes que terão maior benefício com esquemas de quimioterapia baseados em antraciclina. A avaliação do índice proliferativo pelo Ki-67 (MIB-1) tem sido demonstrada útil para prever o grau de resposta à quimioterapia. Um alto índice (> 15 a 20%) associa-se a menor sobrevida livre de doença e maior chance de resposta à quimioterapia. Todavia, a literatura não estabelece um ponto de corte específico, recomendando que seja referido no relatório histopatológico o percentual de núcleos corados. Outros marcadores, como p53, marcadores de angiogênese e EGFR, embora amplamente estudados, ainda não têm utilidade clínica comprovada e por isso não serão abordados neste Manual.

IX.4.5.1 Recomendações para a avaliação de fatores preditivos

São recomendações importantes para o processamento de amostras de câncer de mama para imuno-histoquímica: (1) selecionar no exame macroscópico amostra do tumor preferencialmente sem necrose ou hemorragia. – se possível, incluir parênquima adjacente sem evidência de comprometimento tumoral, para ser utilizado como controle interno da reação; (2) fixar imediatamente em formalina a 10%, tamponada, por tempo não inferior a 6 horas para core biopsy e não superior a 48 horas em espécimes maiores para evitar inativação de sítios antigênicos; e (3) evitar estocar, por mais de 6 semanas, lâminas não coradas para exame imuno-histoquímico.

IX.4.5.2 Receptores hormonais

A determinação por imuno-histoquímica de receptores hormonais (RE e RP) deve ser feita rotineiramente em todos os tumores primários de mama. É recomendável, ainda, em recidivas tumorais ou metástases a distância, pois tem sido demonstrada uma mudança do perfil em relação ao tumor primário. A imuno-histoquímica (IHQ) é recomendada para os tumores pequenos em amostras obtidas por agulha grossa (core biopsy) ou por punção aspirativa com agulha fina (PAAF). A core biopsy tem sido muito utilizada para aferição do painel prognóstico/preditivo em pacientes que serão submetidos à quimioterapia neoadjuvantes antes da cirurgia. Quando o tumor primário não está disponível, a análise pode ser feita em metástases, como as de linfonodos. Controles positivo e negativo devem ser incluídos em todas as reações. Como controle interno, é recomendável a utilização de fragmento de parênquima mamário normal adjacente à neoplasia.

As seguintes informações técnicas devem constar do laudo de IHQ: (1) o anticorpo utilizado e fornecedor comercial; (2) o sistema de revelação utilizado e o fornecedor; (3) o método de recuperação de epítopo, se empregado; (4) resultado da reação: relatar a porcentagem e a intensidade de células tumorais expressando o antígeno nuclear. O ponto de corte estabelecido para a positividade pelo consenso ASCO/CAP é de positividade maior ou igual a 1% nos núcleos das células neoplásicas. Deve-se estabelecer o percentual e a intensidade dos núcleos corados. Embora o consenso ASCO/CAP recomende fornecer o resultado em sistema de escore (Allred escore, H escore, etc.), considera-se opcional a sua utilização. IX.4.5.3 HER2

Não há consenso na literatura sobre o melhor método para detectar a amplificação gênica e/ou superexpressão proteica do HER2. A imuno-histoquímica tem sido utilizada como método inicial ou de triagem para avaliação do HER2 por ser de fácil execução e menor custo. A técnica de Fish é mais acurada e quantitativamente mais precisa que a imuno-histoquímica; entretanto, é mais cara e requer maior tecnologia e tempo na interpretação. A imuno-histoquímica detecta a superexpressão proteica do HER2 localizada na membrana citoplasmática da célula tumoral. Para fins de escore, apenas o componente invasivo deve ser considerado. Os controles negativos, interno e externo ideais são aqueles que mostram ausência de coloração de membrana no tecido mamário normal. O sistema de escore adotado pelo ASCO/CAP para avaliar a reação imuno-histoquímica para o HER2 está especificado na Tabela 2, que avalia apenas a coloração de membrana, no componente invasivo do tumor. As diretrizes do ASCO/CAP recomendam concordância da imuno-histoquímica com a Fish de 95%, tanto dos casos HER2 positivos (3+) quanto nos negativos (0 a 1+), para avaliação do controle de qualidade. Os casos 2+ mostram maior discordância com a amplificação gênica e a Fish tem sido indicada, na rotina, antes de iniciar o tratamento com trastuzumabe.

Algumas recomendações são importantes na avaliação imuno-histoquímica do HER2: (1) o laudo deve conter o método e o reagente empregado, incluindo o nome do kit e fornecedor comercial; (2) controles positivo e negativo devem ser incluídos em cada bateria de reações; (3) apenas o componente invasivo (não a doença in situ) deve ser avaliado para estabelecimento do escore; (4) nas reações imuno-histoquímica, apenas a reatividade da membrana deve ser considerada positiva; (5) o resultado da reação deve ser referido em porcentagem de células do carcinoma invasor imunopositivas; (6) quando o caso for classificado como 2+, o laudo deve conter um comentário adicional sugerindo outro teste, preferencialmente a Fish para confirmação do diagnóstico.

Tabela 2 Resultado do HER2 (imuno-histoquímica).

Escore e significado	Critério (coloração da membrana citoplasmática)
0 (negativo)	Ausência de reatividade ou reatividade em ≤ 10% das células tumorais
1+ (negativo)	Reatividade fraca em > 10% das células tumorais, mas a coloração é incompleta, só parte da membrana é positiva
2+ (indeterminado)	Reatividade fraca ou moderada, mas completa, em > 10% das células tumorais ou há coloração intensa, circunferencial ≤ 30% das células tumorais
3+ (positivo)	Mais de 30% das células tumorais mostram coloração intensa, circunferencial, homogênea (padrão chicken-wire)

IX.4.6 Expressão gênica e assinatura molecular do carcinoma da mama

Estudos de hibridização genômica comparativa por microarrays demonstraram grande heterogeneidade em nível genético nos carcinomas da mama, contribuindo para o conhecimento da biologia tumoral deste. Essas pesquisas permitiram estabelecer uma classificação molecular (subtipos "intrínsecos") e identificar subgrupos de bom e mau prognóstico com implicações para o manuseio clínico. São cinco os tipos principais de assinaturas genéticas identificadas: luminal A, luminal B, rico em HER2, basal-símile e mama normal-símile. Mais recentemente, foram descritos dois tipos adicionais de tumores que são, na maioria, RE negativos: o tipo apócrino e o claudin-low. A seguir, são definidos os quatro primeiros grupos:

☐ Subtipo luminal A (55% dos carcinomas de mama): expressam altos níveis de genes regulados pelo RE, genes associados à ativação do RE e de citoceratinas luminais (CK8/18). Não mostram superexpressão do HER2 e têm baixa expressão de genes relacionados à proliferação celular. Do ponto de vista clínico, são tumores de melhor prognóstico com longo intervalo livre de doença.

• Subtipo luminal B (15% dos carcinomas de mama): esses tumores expressam níveis baixos de RE e dos genes a estes relacionados. Geralmente são negativos para RP ou mostram baixa expressão. A superexpressão do HER2 é demonstrada em 30 a 50% dos casos e pode apresentar superexpressão para EGFR (HER1). Tem maior expressão de genes vinculados à proliferação celular. São casos mais agressivos que o luminal A e de pior prognóstico.

• Subtipo rico em HER2 (15 a 20% dos carcinomas de mama): mostra superexpressão do HER-2 e de outros genes localizados no amplicon do HER2, não expressa RE e RP e tem alta expressão de genes relacionados à proliferação celular. São casos mais agressivos, mas o curso clínico pode ser modificado pela terapia-alvo anti-HER2. Nem sempre correspondem a tumores positivos para HER2 pela imuno-histoquímica ou Fish.

• Subtipo basal-símile (10% dos carcinomas de mama): não expressa RE, RP ou HER2. Mostra alta expressão de genes relacionada à proliferação celular e de citoceratinas basais (CK5, CK14, CK17) e pode mostrar amplificação do EGFR (HER1). A maioria ocorre em pacientes jovens, mais comum em hispânicas ou afro-americanas, podendo estar associada à história familiar e ao câncer hereditário (BRCA1). São casos agressivos, com exceção de alguns tumores dentro desse perfil gênico, como o carcinoma adenoide cístico, o carcinoma medular e carcinoma adenoescamoso de baixo grau. Cerca de 70 a 80% dos casos de tipo basal-símile ao estudo genético são triplo negativos ao exame imuno-histoquímico.

Estudos estão avaliando a reprodutibilidade de tentar prever a classificação genética por meio das informações obtidas pelo exame de rotina (grau histológico) e análise imuno-histoquímica (status dos receptores hormonais, HER2, determinação do índice proliferativo/Ki-67, uso de citoceratinas de alto peso molecular – CK5/6, CK14, CK17 – e status do HER1/EGFR). Há indicações de que esses parâmetros poderiam identificar grupos com diferentes prognósticos e prever resposta a terapias específicas. Todavia, ainda é considerada precoce a tentativa de "traduzir" essas informações para estabelecer o tipo genético dos carcinomas da mama no relatório histopatológico. No entanto, pesquisas que incluíram tipos especiais no estudo de perfil gênico mostraram que esses tumores são mais homogêneos que o carcinoma ductal invasivo (carcinoma invasivo de tipo não especial) e geralmente se enquadram em apenas um subtipo molecular. Esses estudos e outros que se seguiram usando os marcadores imuno-histoquímicos demonstraram que a classificação molecular tem um nível elevado de concordância nos tipos especiais de carcinoma da mama. Assim, pode-se sugerir que a maior parte dos carcinomas lobulares clássicos, carcinomas cribriformes, papilares e mucinosos é do tipo luminal A; enquanto os metaplásicos, medulares, adenoide císticos e secretórios são classificáveis como basal-símile. É importante frisar que os carcinomas adenoide císticos e secretórios são usualmente de bom prognóstico a despeito do imunofenótipo basal-símile. Paralelamente, vários ensaios de perfil de expressão gênica têm sido usados para identificar grupos de bom e mau prognósticos na prática clínica (OncotypeDX®; Mamma Print®; Theros H/I®/H: I Ratio; Map Quant DXTM/Genomic Grade Index; MammaGene®). Desses, apenas o OncotypeDX®, o Theros H/I® e o MammaGene® utilizam tecido fixado em formalina e emblocado em parafina. Dentre as limitações do método, estão o alto custo e o fato de que o valor preditivo praticamente se limita aos casos positivos para o RE e negativos para HER2.

IX.4.7 Efeitos pós-terapia no carcinoma invasivo da mama e estadiamento ypT e ypN

A prática crescente de começar a terapia (quimioterapia, endocrinoterapia e/ou terapia-alvo) antes do tratamento cirúrgico definitivo (terapia pré-cirúrgica ou neoadjuvante) necessita da combinação de informações do exame clínico, de imagens e do exame anatomopatológico para determinar melhor as classificações T, N e M antes do tratamento. Classificações pós-tratamento ypT e ypN são determinadas após a cirurgia definitiva. As alterações observadas no carcinoma são usadas para avaliar a resposta in vivo. O carcinoma residual ou leito tumoral deve ser identificado para avaliar a resposta à terapia, podendo ser facilitado pela colocação de clips metálicos antes do tratamento. A ausência desses marcadores pode dificultar ou tornar impossível uma avaliação sobre a resposta patológica completa (pCR). Em casos de pCR, o leito tumoral pode ser identificado macroscopicamente como uma área de fibrose. Carcinomas residuais tornam-se tipicamente mais macios e mais difíceis de serem palpados, exceto nos casos de resposta mínima ou ausente. Devem ser anotados o tamanho macroscópico do tumor residual identificável ou dos múltiplos focos tumorais, bem como as distâncias das margens de ressecção cirúrgica. Alterações nas células tumorais residuais, quando presentes, são de graus variados.

Nos carcinomas resistentes à terapia, não são detectadas alterações morfológicas. Frequentemente, os carcinomas tornam-se menos celulares e as células geralmente são isoladas ou formam pequenos ninhos ao longo do leito tumoral. O tamanho e a celularidade dos focos de carcinoma residual devem ser relatados, pois a extensão do carcinoma invasivo residual, associada ao estado linfonodal, é um fator preditivo poderoso da sobrevida a longo prazo.

IX.4.8 Estadiamento ypT e ypN

Carcinomas pós-tratamento neoadjuvante são indicados para as categorias T e N pelo prefixo "y"; "p" refere-se à classificação patológica. O tamanho patológico do tumor pós-tratamento (ypT) é baseado no maior foco contíguo de carcinoma invasivo. Se houver múltiplos focos esparsos de carcinoma é designado com um modificador "m". A medida do maior foco tumoral não deve incluir áreas de fibrose dentro do leito tumoral. Esse sistema não leva em consideração as alterações na celularidade tumoral. Recomenda-se que as informações adicionais sobre a extensão da doença residual e a celularidade tumoral geral sejam incluídas no relatório anatomopatológico. A maioria dos carcinomas apresenta o mesmo grau nuclear após o tratamento. Em alguns casos, o grau pode ser maior por causa do intenso pleomorfismo nuclear. Em casos muito raros, o carcinoma será de grau menor após o tratamento. Ainda não foi determinado o significado prognóstico da alteração do grau nuclear após o tratamento. Os linfonodos axilares devem ser avaliados antes da terapia neoadjuvante. Linfonodos de volume aumentado, ou aqueles identificados por ecografia, devem ser avaliados por punção aspirativa com agulha fina ou biópsia de fragmentos (core biopsy). Se não for encontrado carcinoma metastático, pode ser realizada a biópsia do linfonodo-sentinela. Nos linfonodos removidos após a terapia neoadjuvante, áreas de fibrose ou numerosos histiócitos xantomatosos podem ser encontrados e interpretados como resposta patológica da doença metastática. A imuno-histoquímica com pancitoceratinas (AE1/AE3) pode ser útil na identificação de carcinoma metastático residual de pequeno volume, tanto nos linfonodos quanto na mama. Sem avaliação pré-tratamento, não pode ser feita com certeza a distinção entre linfonodos negativos antes do tratamento e uma resposta patológica completa (pCR) linfonodal após o tratamento. Metástases pequenas após o tratamento, incluindo células tumorais isoladas, são indicativas de uma resposta patológica incompleta. Após a terapia neoadjuvante, a presença de células tumorais isoladas detectadas por HE deve ser interpretada como doença linfonodo-positiva.

Recomenda-se que seja feita avaliação imuno-histoquímica para RE, RP e HER2 nos carcinomas invasivos após o tratamento, pois alterações significativas podem ocorrer em certos carcinomas.

X. Exame macroscópico de espécimes em patologia mamária

X.1 Aspectos gerais comuns a vários tipos de espécimes

É importante estabelecer uma boa comunicação com os cirurgiões e clínicos, no sentido de que sejam fornecidas informações clínicas relevantes, especificações sobre o tipo de espécime, acessibilidade à radiografia da peça cirúrgica, informações sobre história prévia de câncer de mama, QT-neoadjuvante, etc. Em todas as circunstâncias, o ideal é assegurar a chegada imediata do espécime intacto ao patologista ou sua adequada fixação – em formalina a 10% tamponada, em quantidade cerca de 5 a 10 vezes o volume do material. Má fixação ou períodos muito curtos de fixação afeta substancialmente a qualidade do tecido e a preservação antigênica. Uma fixação adequada vai de 6 a 42 horas ou mais, dependendo do tamanho do espécime. Longos períodos de fixação podem afetar a preservação antigênica; todavia, a antigenicidade, em geral, mantém-se preservada pelo menos até 1 semana depois de iniciada a fixação. As peças excisionais grandes e as mastectomias devem ser seccionadas pelo patologista o mais rapidamente possível, para melhor penetração do fixador.

Em biópsias excisionais ou ressecções segmentares, é essencial que a orientação topográfica das margens seja feita pelo cirurgião, marcando três relações anatômicas na superfície externa para permitir a orientação adequada do espécime. A marcação deve ser especificada na requisição do exame, juntamente com a lateralidade e o quadrante. Cada laboratório deve propor aos cirurgiões um código de orientação para essa marcação, que deve ser feita preferencialmente com fios de sutura. Pode-se utilizar como código: fio **c**urto = **c**ranial, fio **l**ongo = **l**ateral e fio **m**édio = **m**edial.

É fundamental realizar a pintura das margens antes de seccionar a peça cirúrgica. Recomenda-se usar cor única e separar cada uma das seis margens em diferentes cassetes (anterior, posterior/base, superior, inferior, medial, lateral) ou alternativamente pintá-las de diferentes cores. A fixação da tinta ao espécime pode ser melhorada removendo-se a gordura da superfície, através da imersão prévia do espécime em álcool e posterior secagem. A tinta é aplicada na superfície e o espécime imerso em fixador ácido, como o Bouin ou solução formol-ácido acético a 5% por 10 minutos. Na literatura, não há consenso sobre a definição de margem livre. Todavia, a maior parte dos patologistas designam como margem livre aquela em que o tumor não toca a margem pintada, mesmo que essa distância seja mínima. Portanto, é essencial realizar as medidas da menor distância do tumor às margens pintadas, à macroscopia e também à microscopia, quando estas diferirem da avaliação macroscópica. Cabe ao cirurgião decidir em bases clínicas, radiológicas e anatomopatológicas, se a lesão foi ou não adequadamente excisada. Do mesmo modo, não há consenso sobre como deve ser feita a seleção dos cortes para o exame histológico das margens. Há avaliações

extremamente complexas, incluindo grande número de cortes perpendiculares (radiais) e paralelos (shave), como a do grupo de Nottingham. Contudo, a maior parte dos autores utilizam cortes perpendiculares às seis margens cirúrgicas, obtendo dois cortes de cada margem (total = 12). Uma avaliação mais completa pode ser necessária em caso de carcinoma ductal in situ puro, em que é preferível incluir a peça na totalidade, após confirmado o diagnóstico nos cortes iniciais. O mapa de clivagem do espécime, com o número de blocos amostrados e a sua correspondência anatômica e das margens, deve constar no laudo, pois permite remontar espacialmente o espécime e ser compreendido por outros patologistas quando o caso for enviado para revisão. Um exame microscópico cuidadoso acompanhando o mapa de clivagem é fundamental principalmente para adequada correlação rádio-histológica e medida da lesão.

O texto a seguir especifica as particularidades dos espécimes mais comuns em patologia mamária.

X.1.1 Core biopsy por controle imagenológico (US ou estereotaxia), obtida por agulha **com pistola automática ou sucção a vácuo (mamotomia)**

X.1.1.1 Recomendações para o radiologista

Fornecer as informações radiológicas e/ou ultrassonográficas; confirmar microcalcificações pela radiografia dos fragmentos; identificar os espécimes que contenham calcificações por meio da pintura com nanquim ou colocação em recipiente separado. É recomendável que o radiologista envolva os fragmentos em filtro de papel, antes de mergulhá-los no fixador, para evitar perda das calcificações.

X.1.1.2 Macroscopia

Descrever o número de fragmentos, forma (filiformes), medida (cm) do maior e do menor, peso do conjunto, cor e consistência. Dispor os fragmentos paralelamente sobre filtro de papel, embrulhá-los ou prendê-los com esponja apropriada para evitar perdas. Recomenda-se um número de até 5 fragmentos para cada cassete. Processar em cassetes diferentes os espécimes encaminhados em separado.

X.1.1.3 Microscopia
O corte do bloco em apenas um nível em geral é suficiente para avaliação de nódulos. Recomendam-se cortes em 3 a 6 níveis de cada bloco de parafina para microcalcificações ou em casos de discordância com os achados radiológicos.

X.1.1.3.1 Informações para o relatório de carcinoma

- ☐ Invasão estromal tipo histológico, grau histológico (considerar provisório, pois pode ser modificado na peça cirúrgica), invasão vascular (só deve ser referida quando houver achados inequívocos), presença de carcinoma ductal in situ (referir padrão arquitetural, grau nuclear, comedonecrose); ocorrência de calcificações e localização.
- Opcional: é recomendável fornecer a medida microscópica do maior diâmetro do componente invasivo na core, onde estiver mais bem representado, sobretudo em tumores pequenos.
- A análise do status dos receptores hormonais e do HER-2 pode ser realizada em core biopsy e é particularmente importante nos pacientes que serão selecionados para quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante).

Em core biopsy, o tempo de fixação inferior a 6 horas resulta em má preservação antigênica, inviabilizando o exame imuno-histoquímico com possibilidade de resultados falso-negativos. A interpretação pode ser pouco precisa na ocorrência de heterogeneidade tumoral, quando a neoplasia está pouco representada, e na interpretação do HER2, quando há artefato de esmagamento do tecido.

X.1.1.3.2 Limitações

- ☐ No diagnóstico diferencial entre:
- ☐ Hiperplasia ductal atípica e carcinoma ductal in situ de baixo grau (em caso de dúvida, optar pelo primeiro diagnóstico).
- Carcinoma ductal in situ de baixo grau de padrão sólido e carcinoma lobular in situ (painel de anticorpos com E-caderina, CK 5,6, CK de alto peso molecular, com anticorpo monoclonal 34-beta-E12, pode ser útil para definição).
- Carcinoma tubular, adenose esclerosante e adenose microglandular.
- Tumor phyllodes e fibroadenoma celular.
- ☐ Na caracterização de lesões papilares, lesão esclerosante complexa e cicatriz radial.
- No diagnóstico de subtipos especiais ou mistos de carcinoma invasivo (sobretudo o tubular).
- Em garantir a exclusão de invasão nos casos em que apenas carcinoma in situ estiver presente na amostra.

Essas limitações ocorrem pela possibilidade de a amostra não incluir as áreas mais representativas.

X.1.1.4 Informações relevantes

☐ Correlação entre clínica, radiologia e patologia: dados discordantes, em geral, são indicação para biópsia cirúrgica.
• Nas calcificações: usar luz polarizada para pesquisa de microcalcificações de oxalato de cálcio. Realizar cortes aprofundados no bloco, caso as calcificações confirmadas pela radiografia dos fragmentos não tenham sido encontradas nos cortes de rotina. Pode ser útil radiografar os blocos em perfil para confirmar a presença e localizar o nível em que se encontram. As calcificações menores do que 100 mcm não são representativas, já que estão fora dos limites da visão do radiologista.

Ter em mente que a caracterização completa do carcinoma só será possível pelo estudo do conjunto de dados obtidos na core biopsy e na peça cirúrgica subsequente.

X.1.2 Linfonodo-sentinela

O exame histopatológico do linfonodo-sentinela (LS) tem sido utilizado na abordagem de pacientes com carcinomas invasivos da mama menores ou iguais a 3 cm com axila clinicamente negativa. Recentemente, a sua indicação foi estendida para o carcinoma ductal in situ de alto grau extenso (> 2,5 cm), para evitar estadiamento subestimado pela possibilidade de invasão não detectada no exame histológico.

O College of American Pathologists (CAP) recomenda uma forma muito simples e de baixo custo para o exame do LS (Figura 1). Essa metodologia continua validada, pois ensaios clínicos bem conduzidos têm sugerido que a detecção de micrometástase ou de células tumorais isoladas em LS tem pouco ou nenhum valor prognóstico, sobretudo levando-se em conta que a maior parte das pacientes recebe sempre alguns tipos de tratamento sistêmico. Assim, o principal objetivo do exame do LS é detectar as macrometástases, que é atingido pelo método.

Os critérios indicados pelo CAP são descritos a seguir.

X.1.2.1 Macroscopia

Cortes longitudinais, ao longo do maior eixo do linfonodo a cada 2 mm. Submeter todas as fatias a exame histológico.

X.1.2.2 Microscopia

Examinar um corte de cada bloco (Figura 1).

Figura 1 Microscopia do linfonodo-sentinela mamário.

Todavia, há uma grande variação na metodologia empregada para o exame do LS. Os protocolos divergem desde a utilização do exame intraoperatório, ao número de cortes histológicos examinados e ao emprego de imuno-histoquímica para pesquisa de micrometástases ou de células tumorais isoladas.

X.1.2.2.1 Imuno-histoquímica (anticorpo anticitoceratina; o mais usado é o AE1/AE3)

O baixo impacto clínico do achado de micrometástases ou de células tumorais isoladas favorece a realização de pesquisa de metástase apenas pela HE, exceto em casos duvidosos e de carcinoma lobular invasivo, para os quais se recomenda a imuno-histoquímica. A pesquisa de metástase em LS gerou o estabelecimento de um ponto de corte inferior na definição de micrometástase (> 0,2 e ≥ 2 mm, ou mais de 200 células), que é caracterizada como pN1mi pelo sistema TNM (AJCC, 2010). Os depósitos menores, detectados por HE ou imuno-histoquímica, foram designados células tumorais isoladas (≤ 0,2 mm ou menos de 200 células) e definidos como pN0(i+) pelas incertezas quanto ao significado clínico.

Não há, até o momento, evidência indiscutível de que seriam indicativas de evolução adversa. Por essas razões, os últimos consensos não preconizaram a reavaliação de LS negativo à HE por imuno-histoquímica ou métodos moleculares (PCR), exceto em protocolos de pesquisa. Deve-se sempre confirmar que as células imunopositivas para citoceratina apresentam características citológicas de malignidade. Essa conduta é importante para evitar diagnósticos falso-positivos, pois células epiteliais benignas originárias de heterotopia ou transportadas secundariamente para os linfonodos após a instrumentação também se coram positivamente. As células reticulares do linfonodo também podem expressar citoceratina. Ainda se deve estar atento aos linfomas de aparência epitelioide, carcinomas invasivos com características medulares próximos à cauda axilar e ninhos de células névicas.

X.1.2.3 Linfonodo-sentinela em exame intraoperatório

O estudo clínico prospectivo desenvolvido pelo Grupo de Oncologia do Colégio Americano de Cirurgiões (ACOSOG Z0011) demonstrou que pode não ser necessária dissecção axilar completa em pacientes com tumores até T2 que tiveram um ou dois LS positivos. Desse modo, o exame intraoperatório do LS deixaria de ser necessário nesses pacientes.

No entanto, muitos cirurgiões continuam solicitando o exame intracirúrgico imediato do LS. Nesse caso, o CAP prefere o uso de imprints aos cortes histológicos intraoperatórios. Os imprints são obtidos das superfícies de corte dos linfonodos, após as secções macroscópicas realizadas, de acordo com a metodologia para o exame convencional já descrito. Outros experts referiram dificuldade em basear suas conclusões apenas nos imprints e recomendaram secção em três níveis de cada fatia, o que prolonga o tempo para o diagnóstico intraoperatório, sobretudo se houver mais de um LS. Se optar por cortes histológicos, é recomendável o uso de criostato. As fatias remanescentes devem ser examinadas em parafina, também com cortes em três níveis de cada uma.

X.1.3 Dissecção axilar

O status axilar (ausência ou presença de metástases e número de linfonodos envolvidos) é considerado o parâmetro de maior importância prognóstica. A linfadenectomia axilar tem como principal objetivo estadiar pacientes com carcinoma invasivo.

X.1.3.1 Macroscopia

X.1.3.1.1 Nível dos linfonodos

A identificação dos linfonodos por nível só poderá ser feita com segurança quando for previamente marcada pelo cirurgião. A exceção está nos casos de mastectomia a Halsted, em que os linfonodos podem ser localizados pelas suas relações com o músculo peitoral pequeno (nível I, inferior; nível II, posterior; nível III, apical).

Atualmente, as ressecções em tumores pequenos tendem a ser mais econômicas, não incluindo o nível III, por causa da alta morbidade resultante desse procedimento. Para fins de TNM, os linfonodos intramamários são enquadrados como axilares.

X.1.3.1.2 Número, tamanho e aspecto dos linfonodos

Em geral, dez linfonodos são considerados um número adequado para o estadiamento. Entretanto, esse número tem se reduzido em dissecções axilares relacionadas a tumores pequenos (T1). O TNM admite como adequado até seis linfonodos. O conteúdo axilar deve ser cortado em fatias finas, e a procura dos linfonodos, realizada por inspeção e palpação cuidadosas. As técnicas de dissolução da gordura, apesar de aumentarem o número de linfonodos identificados, não têm trazido informações prognósticas adicionais que justifiquem a sua utilização na rotina. Devem ser referidos no laudo o número de linfonodos encontrados, o tamanho do maior e do menor, a existência de área suspeita de metástase, as dimensões e a confluência de linfonodos (com número provável de linfonodos envolvidos).

X.1.3.2 Secções para microscopia

- ☐ Linfonodos positivos à macroscopia: uma secção para exame histológico.
- Linfonodos negativos à macroscopia: proceder como no LS, seccionando-o a cada 2 mm no sentido longitudinal e o incluindo in totum.

Os linfonodos com macrometástases – como são examinados através de única secção – podem ser encaminhados no mesmo cassete. Os macroscopicamente negativos devem ser processados separadamente (isolados ou ao lado do tecido mamário) ou juntos, quando forem discriminados com diferentes cores.

X.1.3.3 Informações para o relatório microscópico

- ☐ Número de linfonodos positivos/número total de linfonodos encontrados.
- Número de linfonodos com macrometástases (> 2 mm).
- Número de linfonodos com micrometástases (> 0,2 e ≥ 2 mm).

Referir extensão extracapsular, coalescência, permeação neoplásica de vasos linfáticos aferentes (linfáticos supracapsulares) e eferentes (linfáticos do hilo). Mesmo sem evidência de tecido linfático residual, nódulos carcinomatosos de configuração secundária, encontrados no tecido adiposo axilar, são classificados como metástases em linfonodos regionais.

A pesquisa de micrometástases ou de células tumorais isoladas (≥ 0,2 mm por imuno-histoquímica ou métodos moleculares) não é recomendável na rotina (ver item "X.1.2 Linfonodo-sentinela").

X.1.4 Biópsia excisional ou ressecções segmentares

X.1.4.1 Biópsia excisional e ressecção segmentar por lesão palpável

X.1.4.1.1 Macroscopia

☐ Pesar e medir, descrever a superfície externa, referir marcação topográfica feita pelo cirurgião.
• Pintar as margens. Diferentes cores de corantes podem ser usadas para marcar margens específicas. Estabelecer cores definidas para cada margem contribui para a melhor organização da rotina do laboratório. A troca de luvas também é recomendada antes de seccionar a peça.
• Seccionar a peça em cortes paralelos ao longo do maior eixo a intervalos de 0,4 cm.
• Inspecionar e palpar cuidadosamente cada secção.
• Lesão ou tumor visíveis à macroscopia: medir nos seus três eixos, descrever cor, consistência, padrão de crescimento (nodular/expansivo, irregular/infiltrativo) e necrose. Medir a menor distância do tumor às margens. Em caso de lesões ou tumores múltiplos, mensurar a distância entre eles.

X.1.4.1.2 Secções para microscopia

O número de secções encaminhadas para o exame histológico depende do grau de suspeita clinicorradiológica, bem como da avaliação macroscópica feita pelo patologista. É recomendável a inclusão completa dos espécimes menores de 3 cm. De modo geral, as secções devem ser submetidas de forma sequencial. Nos espécimes maiores de 3 cm, o remanescente deve ser guardado também em sequência, para que possa ser incluído, caso a lesão revele carcinoma. Sobretudo no carcinoma ductal in situ, esse procedimento facilita a estimativa do tamanho da lesão.

Em lesões de aparência benigna à macroscopia (p. ex., fibroadenoma), deve-se encaminhar duas secções do tumor e as secções das menores margens (se possível, incluindo o tumor). Retirar amostras do parênquima adjacente, preferencialmente nas áreas de aspecto fibroso. Em lesões suspeitas à macroscopia ou com diagnóstico prévio de carcinoma, recomenda-se obter quatro secções do tumor para exame e duas secções para cada uma das seis margens. Se factível, deve-se incluir parte do tumor junto com a margem. Incluir representação do parênquima fibroso macroscopicamente normal e do tecido intertumoral, na ocorrência de mais de um nódulo tumoral.

X.1.4.2 Biópsia excisional e ressecção segmentar por lesão detectada por imagem com marcação pré-operatória

As lesões mamárias detectadas por rastreamento mamográfico podem ser de difícil interpretação histológica e, por isso, exigem manuseio cuidadoso do espécime e fixação adequada. A remoção cirúrgica é precedida por marcação para permitir ao cirurgião retirar a área contendo a lesão. Os métodos de marcação incluem inserção de guia (fio) metálica, corante, ou mais recentemente de material radioativo (ROLL™). No Brasil, o mais comum é o uso da alça ou fio metálico. A marcação pode ser feita por mamografia, US ou RM, sendo a última muito pouco usada e requisitando equipamento adaptado.

O espécime, previamente orientado pelo cirurgião, deve ser imediatamente radiografado após sua retirada com o guia metálico in situ, para confirmar se a lesão foi removida. A radiografia da peça deve ser acessível para o patologista. As peças que não foram marcadas devem ser radiografadas fixadas em dispositivo reticulado, ou entre duas placas acrílicas, para facilitar o posicionamento anatômico e a correlação mamográfica pelo patologista.

X.1.4.2.1 Macroscopia
O espécime deve ser examinado preferencialmente a fresco e a superfície externa pintada para avaliação das margens. Após a pintura, os espécimes são pesados e medidos.

Os espécimes pequenos (< 3 cm) podem ser fixados inteiros, em formol tamponado. Os espécimes maiores são fixados inicialmente por 2 a 3 horas e, depois de seccionados para permitir fixação apropriada, por pelo menos mais 12 a 24 horas. Documentar a presença do fio metálico marcador e seu deslocamento (transfixação do espécime). Referir e descrever pele, músculo e fios de sutura para orientação. As peças devem ser totalmente seccionadas e amostradas. Recomendam-se cortes paralelos e sequenciais com intervalos de 4 mm e cuidadoso exame das fatias.

X.1.4.2.2 Secções para microscopia

Os espécimes menores de 3 cm devem ser incluídos na totalidade; as peças maiores devem ser seccionadas com retirada das amostras guiadas pela mamografia do espécime. De preferência, tenta-se retirar fragmentos contendo a área lesada até a margem mais próxima. Se alguma lesão for identificada, relatar tamanho, cor e consistência. Se após o exame microscópico houver alguma discordância de medida, deve prevalecer a dimensão microscópica. A retirada das amostras é sempre guiada pela radiografia do espécime, e não há número ideal recomendado de áreas a serem amostradas. O patologista pode certificar-se de que os focos de alteração mamográfica estejam contidos na amostra por radiografia das fatias ou dos blocos de parafina. No entanto, esse método é trabalhoso, caro e pouco exequível na maioria dos laboratórios brasileiros. Por isso, é importante guiar a amostragem pela mamografia do espécime e não se restringir à área em torno da agulha, a qual pode se deslocar ou se retrair durante o manuseio e o transporte da peça. Os fragmentos devem ser submetidos sequencialmente e os cassetes devem receber o número do exame e a letra sequencial, não repetindo a mesma identificação – p. ex., 74/04-A, 74/04-B, 74/04-C, etc. Além das áreas com anormalidade mamográfica, áreas de parênquima adjacentes ou distantes devem ser incluídas para detecção de outras lesões incidentais. Em casos de microcalcificações, deve-se proceder ao exame microscópico utilizando também luz polarizada para o diagnóstico das microcalcificações de oxalato de cálcio.

Todo material macroscópico residual deve ser reservado até a finalização do exame microscópico e a correlação com as alterações mamográficas. Quando lesões ou microcalcificações não forem identificadas, os fragmentos residuais devem ser radiografados e mais amostras processadas. Se ainda assim as lesões não forem identificadas, o patologista deve comunicar ao cirurgião e uma nova mamografia deve ser repetida para verificar se a lesão não foi removida.

X.1.5 Biópsia intracirúrgica para diagnóstico imediato (congelação)

É indicada quando, dentro do tempo cirúrgico, decisões terapêuticas serão tomadas baseadas no resultado da biópsia. A biópsia intraoperatória nunca deve ser usada apenas para obter rapidamente um diagnóstico que não influenciará condutas cirúrgicas imediatas.

X.1.5.1 Biópsia intracirúrgica em lesões mamárias palpáveis visíveis à macroscopia e maiores do que 1 cm

A biópsia intraoperatória é um método bem estabelecido em patologia cirúrgica, na avaliação de lesões palpáveis ou visíveis à macroscopia, com acurácia diagnóstica em torno de 96,8%. É solicitada por muitos cirurgiões para confirmação de um diagnóstico obtido por PAAF, ou para esclarecimento de lesões não definidas ou duvidosas na avaliação pré-operatória. A biópsia intraoperatória permite o estabelecimento do diagnóstico e a avaliação das margens de ressecção, reduzindo o número de procedimentos de reexcisão para ampliação de margens. Pode ser feita de forma segura com o micrótomo de CO_2, embora a qualidade dos cortes obtidos por criostato seja superior. Para a adequada avaliação topográfica das margens, é importante orientar o cirurgião a marcá-las previamente.

A peça, enviada a fresco, logo após a retirada, deve ser examinada de forma convencional, não esquecendo da pintura em diferentes cores para cada margem. Os imprints ou os raspados da superfície de corte dos tumores, corados por HE rápido (após fixação em álcool absoluto por 60 segundos), ou mesmo pelo azul de toluidina (após secagem ao ar quente), são úteis para uma avaliação inicial da lesão, enquanto se processam os cortes histológicos. As secções selecionadas para congelação não devem ser maiores do que 2 x 2 cm. Se estiverem úmidas, secá-las delicadamente para evitar formação de cristais de gelo.

Um relatório imediato deve ser emitido, ainda que resumido. Tão logo sejam obtidos os cortes, todo o material remanescente, inclusive as secções que foram congeladas, deve ser colocado no fixador e incluído em parafina.

X.1.5.2 Biópsia intracirúrgica de lesões mamárias impalpáveis, detectadas à mamografia e submetidas à localização pré-operatória

A indicação da biópsia intracirúrgica nesses casos é um tema polêmico. A maioria dos autores, incluindo a Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (Adasp), não a recomenda em lesões não detectáveis à macroscopia ou menores do que 1 cm. Haveria a possibilidade de não se obter um diagnóstico conclusivo e faltar material não congelado para o exame em parafina. O tecido remanescente do congelamento é de qualidade inferior, podendo levar a dificuldades, sobretudo no diagnóstico diferencial entre hiperplasia ductal atípica e carcinoma ductal in situ de baixo grau. É consensual a opinião de que se deve sempre tentar estabelecer um diagnóstico pré-operatório. A core biopsy veio em muito contribuir para um diagnóstico pré-operatório seguro, minimizando a necessidade do exame intraoperatório com o objetivo de diagnóstico.

Apesar das objeções, alguns centros com grande experiência relatam bons resultados na consulta intraoperatória de lesões impalpáveis com marcação pré-operatória. Nesse contexto, é fundamental que o patologista tenha acesso às informações clinicorradiológicas e à radiografia da peça retirada que confirma a inclusão da lesão na peça e orienta o patologista na seleção dos cortes. Em grandes centros, o uso de equipamentos para radiografia da peça, no laboratório de patologia, facilita a seleção rápida das secções mais representativas para o exame histopatológico, sobretudo na avaliação de microcalcificações. A biópsia intraoperatória é útil para a avaliação de margem e contribui para a obtenção de bons resultados com procedimento cirúrgico único; porém, essa avaliação é menos segura no carcinoma ductal in situ. É recomendável o uso de criostato de preferência ao micrótomo de CO_2.

X.1.5.3 Limitações do método

X.1.5.3.1 Requer patologistas experientes não apenas em anatomia patológica, mas especificamente no diagnóstico intraoperatório

A extrema responsabilidade profissional que requer o diagnóstico imediato torna fundamental o treinamento nessa modalidade de exame, pois não há tempo para consultas ou comparações, valendo-se o patologista exclusivamente dos seus conhecimentos e memória visual.

X.1.5.3.2 Tempo limitado

Este é o maior obstáculo para a biópsia intracirúrgica. Muitas vezes, o tempo é suficiente apenas para o diagnóstico do tamanho e do tipo histológico do tumor, a avaliação microscópica da menor margem e a verificação macroscópica das demais. Se as margens são amplas (> 1 cm), esta avaliação pode ser bastante segura. Contudo, as margens menores precisam ser avaliadas microscopicamente, sobretudo em carcinoma ductal in situ ou invasivo com componente in situ extenso. A margem direcionada à papila é muito importante nesse contexto. Nesse caso, tem-se um número mínimo de sete secções para o exame histológico: uma para avaliação da lesão e seis para as margens [anterior, posterior (base), lateral, medial, superior, inferior]. Alguns autores utilizam raspados da superfície externa da peça cirúrgica para avaliação de margens, mas a maioria se sente mais segura com a avaliação pelo corte histológico. Quando o tumor está próximo à margem, deve ser incluído junto a ela. Assim, reduz-se a necessidade de dois cortes: um para avaliação do tumor e outro para a menor margem.

X.1.5.4 Lesões que oferecem dificuldade de interpretação em congelação

- ☐ Carcinoma ductal in situ de baixo grau e hiperplasia ductal atípica.
- Papilomas intraductais ou intracísticos, sobretudo quando predomina o componente epitelial.
- Lesão esclerosante complexa e cicatriz radial.
- Carcinoma tubular e adenose esclerosante ou microglandular.

X.1.5.5 Importante

- ☐ Entrosamento da equipe multidisciplinar com troca de informações.
- Desenvolver experiência no método.
- Resistir às pressões por um diagnóstico conclusivo, sem bases morfológicas para fazê-lo.
- Na dúvida, deferir e só concluir o caso após o exame convencional em parafina.

X.1.6 Reexcisão

A reexcisão é geralmente realizada para ampliação de margens, quando a excisão inicial revelou carcinoma com margem comprometida ou exígua. É fundamental que o cirurgião faça a marcação topográfica da margem verdadeira – radial – ou da cavitária.

X.1.6.1 Macroscopia

Descrever: a elipse cutânea (cicatriz da cirurgia anterior, etc.); a cavidade da tumorectomia prévia (conteúdo, aspecto da parede cavitária, áreas suspeitas de neoplasia residual e espessura); menor distância da cavidade ou área suspeita às margens. Proceder como de rotina ao exame da dissecção axilar homolateral, caso acompanhe o espécime de reexcisão.

X.1.6.2 Secções para microscopia

Recomenda-se o mínimo de quatro secções perpendiculares à cavidade, incluindo as menores margens. Caso as margens estejam topograficamente demarcadas, deve-se encaminhar de 6 a 12 secções e incluir um corte da pele. Obter amostras mais abrangentes em casos de carcinoma ductal in situ, selecionando de preferência as áreas de aspecto fibroso, em vez das adiposas.

X.1.7 Mastectomia

X.1.7.1 Tipos

☐ Mastectomia poupadora de pele (skin-sparing): remove a mama e o complexo areolomamilar (CAM) com pequena extensão da pele circundante.
• Mastectomia subcutânea (não inclui pele ou CAM).
• Mastectomia simples (sem dissecção axilar).
• Mastectomia radical modificada a Patey (com dissecção axilar).
• Mastectomia radical a Halsted (incluindo os músculos peitorais maior e menor).

As orientações, a seguir, referem-se à mastectomia radical modificada de Patey, pois este é o mais comum entre os espécimes mencionados. É geralmente precedido por biópsia excisional, core biopsy ou PAAF. É importante a marcação pré-operatória da peça em lesões muito pequenas diagnosticadas por core biopsy.

X.1.7.2 Macroscopia

O exame inicial deve ser feito assim que o material chegar ao laboratório, já que é importante seccionar o espécime para garantir uma boa penetração do fixador.

X.1.7.3 Etapas

☐ Pesar e medir o espécime.
• Orientar a peça pela cauda axilar: é útil marcar o QSE com alfinete para que sempre se possa reorientar a peça, principalmente após a separação da cauda axilar.
• Elipse cutânea: medir nos seus dois eixos e descrever: cor; existência de retração, ulceração ou outras lesões; incisão ou cicatriz da biópsia prévia (local: quadrante e distância da papila, medida, formato; se cicatrizada, recente, suturada).
• Papila: medir e descrever (retração, inversão, lesões eritematocrostosas sugestivas de doença de Paget, etc.).
• Base e margens: a base correspondente à fascia, que pode incluir fragmentos de músculo, deve ser pintada com nanquim. As margens superior, inferior, lateral ou medial, correspondentes ao tecido adiposo, devem ser encaminhadas separadamente da fáscia, ou pintadas em diferentes cores.
• Cauda axilar: seccionar e examinar em separado conforme o item "X.1.3 Dissecção axilar".
• Cortes: proceder aos cortes, a partir da base, em secções paralelas a cada 0,5 a 1 cm, ao longo do menor eixo da peça. Não seccionar a pele para manter as secções interligadas.
• Tumor ou cavidade da tumorectomia prévia: medir o tumor ou a cavidade nos três eixos. Na existência de tumor, descrever os bordos (infiltrativo, maldefinido, bem delimitado) e consistência. Medir a menor distância do tumor ou da cavidade às margens, base, pele e papila. Em tumores múltiplos, informar ainda a distância entre os tumores.
• Descrever o aspecto do parênquima não tumoral. Fixar a peça entre 24 e 48 horas, antes de proceder à seleção dos cortes para exame histológico.

X.1.7.4 Secções para microscopia

☐ Da cavidade da biópsia: quatro secções ou mais, sobretudo na ocorrência de carcinoma ductal in situ, para excluir invasão. Incluir a base e a relação com a pele.
• Do tumor: pelo menos duas secções e ainda secções representativas da relação do tumor com a pele, base e demais margens. Em tumores múltiplos, incluir um corte do tecido entre eles.
• Da pele: uma secção ou mais, quando houver comprometimento cutâneo ou carcinoma inflamatório, para avaliação dos linfáticos dérmicos.
• Papila: uma ou mais secções perpendiculares, em caso de doença de Paget.
• Do parênquima não tumoral: uma secção de cada quadrante – quatro no total. Optar pelas áreas fibrosas em relação às adiposas.
• Dissecção axilar: proceder como relatado no item "X.1.3 Dissecção axilar".

Nota: Se o procedimento diagnóstico foi core biopsy ou PAAF por lesão impalpável, é importante obter a radiografia da peça antes do exame macroscópico, que deve ser encaminhada ao patologista junto com a peça.

X.1.8 Exame macroscópico de peça cirúrgica pós-QT-neoadjuvante

O ideal seria que o local do tumor fosse marcado por clip metálico antes do tratamento. Em resposta completa ou quase completa, o tumor pode não ser visualizável, notando-se apenas a área fibrosa maldefinida. Para avaliação cuidadosa, o patologista deve ter acesso à informação da localização e do diâmetro tumoral prévio ao tratamento para realizar amostra a cada 1 cm do leito tumoral, de acordo com o maior diâmetro do tumor determinado antes do tratamento. Quando o tumor, bem como as alterações típicas de leito tumoral, não é visto à microscopia, devem-se fazer novos cortes, pois é importante a documentação segura de resposta tumoral completa à histologia.

Bibliografia

Abreu-e-Lima MC, Gobbi H, Giannotti Filho, Alvarenga M. Lesões benignas não neoplásicas e neoplasias da mama. In: Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M, Neto RA (eds.). Manual de padronização de laudos histopatológicos/Sociedade Brasileira de Patologia. 3. ed. São Paulo: Reichmann & Autores, 2005.

Cote R, Giuliano AE, Hawes D et al. ACOSOG Z0010: a multicenter prospective study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28:18S.

Edge SB, Burd DR, Compton CC et al. AJCC cancer staging handbook. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011; 305(6):569-75.

Hicks DG, Lester SC. Diagnostic pathology. Breast. Canada: Amirsys, 2012.

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO classification of tumours of the breast. 4. ed. Lyon: IARC, 2012.

Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL et al.; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 2009; 133:1515-38.

Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast. 2ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al.; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(7):48-72.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al.; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(1):18-43.

CAPÍTULO 17

MAMA Carcinoma INVASIVO – BIÓPSIA

Marina De Brot

Códigos de topografia

CID 10 – C50 Neoplasia maligna da mama

CID 10 – C50.0 Neoplasia maligna do mamilo e aréola

CID 10 – C50.1 Neoplasia maligna da porção central da mama

CID 10 – C50.2 Neoplasia maligna do quadrante superior interno da mama

CID 10 – C50.3 Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da mama

CID 10 – C50.4 Neoplasia maligna do quadrante superior externo da mama

CID 10 – C50.5 Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da mama

CID 10 – C50.6 Neoplasia maligna da porção axilar da mama

CID 10 – C50.8 Neoplasia maligna da mama com lesão invasiva

CID 10 – C50.9 Neoplasia maligna da mama, não especificada

Esse protocolo pode ser usado nos laudos dos procedimentos e tipos de tumores listados na Tabela 1.

Tabela 1 – Procedimentos e tipos de tumores incluídos no protocolo de biópsias de carcinomas invasivos da mama

Procedimento	**Descrição**
Biópsia	Inclui espécimes designados como biópsia incisional, biópsia por agulha grossa ou por sucção a vácuo/mamotomia, entre outros
Tipo de tumor	**Descrição**
Carcinoma invasivo da mama de qualquer tipo histológico, com ou sem carcinoma *in situ* associado	Inclui carcinoma microinvasivo e tipos especiais de carcinoma invasivo

Esse protocolo NÃO DEVE ser usado nos laudos dos procedimentos e tipos de tumores listados na Tabela 2.

Tabela 2 – Procedimentos e tipos de tumores que não devem ser incluídos no protocolo de biópsias de carcinomas invasivos da mama

Procedimento	Descrição
Peça cirúrgica	Ressecção segmentar, nodulectomia, excisão local ampla, adenomastectomia, mastectomia simples, radical modificada e radical (consultar o capítulo específico, onde consta MAMA CARCINOMA INVASIVO – PEÇA CIRÚRGICA)
Biópsia excisional	Consultar o capítulo específico, onde consta MAMA CARCINOMA INVASIVO – PEÇA CIRÚRGICA
Tipo de Tumor	
Carcinoma *in situ*	Carcinoma lobular *in situ*, carcinoma *in situ* misto e carcinoma ductal *in situ* (CDIS) sem carcinoma invasivo associado (consultar o capítulo MAMA CARCINOMA IN SITU)
Doença de Paget	Doença de Paget sem carcinoma invasivo associado (consultar o capítulo MAMA CARCINOMA IN SITU)
Carcinoma papilar	Carcinoma papilar encapsulado, carcinoma ductal *in situ* papilar ou carcinoma papilar sólido *in situ* sem carcinoma invasivo associado (consultar o capítulo MAMA CARCINOMA IN SITU)
Tumor *phyllodes*	–
Linfomas	Consultar o capítulo de Hematopatologia – Linfoma de Hodgkin ou Hematopatologia – Linfoma não Hodgkin
Sarcomas	Consultar o capítulo de Partes moles
Metástases	–

I. Identificação

Número do exame _____

Nome do paciente _____ RG _____

Data de nascimento _____ Idade _____

Sexo _____ Procedência _____

Nome do médico solicitante _____

Data do procedimento ___ /___ /___ Hora do procedimento ___:___

II. Dados clínicos relevantes

História familiar prévia de câncer de mama ou de ovário e/ou mutações dos genes *BRCA1*, *BRCA2* ou outros genes associados ao aumento do risco de câncer

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Gravidez ou lactação atual

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

História prévia de cirurgia de mama (incluindo próteses/implantes)

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Diagnóstico prévio de câncer de mama

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Tratamentos prévios (radioterapia, quimioterapia, quimioterapia, bloqueio HER2, imunoterapia, terapia endócrina/hormonioterapia)

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

III. Informações radiológicas

Mamografia

- ☐ Descrição da lesão _____
- ☐ Presença e tipo de microcalcificações _____
- ☐ Categoria BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System) (0 a 6) _____

Ultrassonografia (US) das mamas

- ☐ Descrição da lesão _____
- ☐ Categoria BI-RADS® (0 a 6) _____

Ressonância magnética (RM) das mamas

- ☐ Descrição da lesão _____
- ☐ Categoria BI-RADS® (0 a 6) _____

Marcação pré-operatória por fio metálico/clipe, guiada por imagem

- ☐ Realizada
- ☐ Não realizada

Acompanha radiografia/US do espécime

- ☐ Sim
- ☐ Não

Recomendações para o radiologista

☐ Fornecer informações completas em relação aos achados dos exames de imagem; confirmar a presença de microcalcificações pela radiografia dos fragmentos; identificar os espécimes que contenham calcificações por meio da pintura com nanquim ou colocação em recipiente separado.
☐ Principalmente nas lesões detectadas por métodos de imagem, é imprescindível a correlação radiologia/anatomia patológica, por isso, é importante que o patologista conheça o grau de suspeição das lesões nos exames de imagem que recebe para avaliação histopatológica. A classificação do *American College of Radiology*, o BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*), adotada pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, estabelece categorias distintas, as quais serão úteis para o patologista para a análise mais acurada do espécime.

IV. Procedimentos

1. 1 Tipo de procedimento

☐ Biópsia por agulha grossa guiada por exame de imagem
☐ Por US
☐ Por estereotaxia
☐ Por pistola automática (*core biopsy*)
☐ Obtida por sucção a vácuo (mamotomia)
☐ Biópsia incisional
☐ Outros (especificar) _____

1. 2 Lateralidade

☐ Mama direita
☐ Mama esquerda
☐ Não especificada

1. 3 Topografia da lesão

☐ Quadrante súpero-lateral
☐ Quadrante ínfero-lateral
☐ Quadrante súpero-medial
☐ Quadrante ínfero-medial
☐ Central
☐ Mamilo
☐ Junção dos quadrantes _____
☐ Posição de acordo com o sistema do relógio (especificar): _____ horas (h)
☐ Distância do mamilo (centímetros): _____ centímetros (cm)
☐ Outra (especificar): _____
☐ Não especificada

V. Exame macroscópico

- ☐ Conferir a identificação, registro e a requisição do exame.
- ☐ Descrever o número de fragmentos, forma (filiformes ou irregulares), medida (cm) e peso em conjunto (gramas), cor e consistência.
- ☐ Dispor os fragmentos paralelamente sobre filtro de papel, embrulhá-los ou prendê-los com esponja apropriada para evitar perdas.
- ☐ Recomenda-se um número de até 5 fragmentos para cada cassete.
- ☐ Deve-se sempre processar em cassetes diferentes todos os espécimes encaminhados separadamente.

VI. Exame microscópico

A correlação dos achados histológicos com os dados clínicos e de imagem é fundamental na avaliação de biópsias percutâneas da mama. Elementos discordantes, em geral, são indicação de ressecção cirúrgica.

O corte do bloco de parafina em apenas um nível geralmente é suficiente para a avaliação histológica, não havendo recomendações universais sobre esse tema. Para casos em que a biópsia foi indicada devido à detecção de microcalcificações, na ausência das mesmas no primeiro nível, recomenda-se a realização de cortes aprofundados do bloco de parafina, em 3 a 6 níveis ou por vezes com rotação de 180 graus. Pode ser útil radiografar os blocos em perfil para confirmar a presença e localizar o nível em que se encontram. Deve-se também investigar a presença de microcalcificações de oxalato de cálcio e o uso de luz polarizada auxilia na sua identificação. Indica-se ainda recorrer a cortes aprofundados em outros casos de discordância com os achados de imagem. Mantida a discordância, pode-se incluir notas explicativas acerca do caso e recomenda-se a discussão do mesmo com colegas de outras especialidades (radiologia e mastologia).

Raramente, calcificações podem desaparecer em decorrência do processamento tecidual ou por fixação prolongada em formalina. Além disso, material tipo corpo estranho pode similar calcificações (exemplo: fragmentos metálicos pós-cirurgia ou trauma).

As informações acerca do laudo patológico de carcinoma invasivo para espécimes de biópsia percutânea da mama estão descritas a seguir.

1. 1 Tipo histológico (classificação histológica) – vide Comentários

- ☐ Carcinoma microinvasivo (≤ 1,0 mm de maior dimensão)
- ☐ Carcinoma invasivo da mama de tipo não-especial (Carcinoma ductal invasivo sem outra especificação – SOE)
  - ☐ Inclui padrões morfológicos especiais: Carcinoma invasivo com diferenciação neuroendócrina; Carcinoma com células gigantes estromais tipo osteoclasto; Padrão medular; Padrão pleomórfico; Padrão coriocarcinomatoso; Padrão melanótico; Padrão oncocítico; Padrão de carcinoma rico em lipídeos; Padrão de carcinoma de células claras/rico em glicogênio; Padrão sebáceo.
- ☐ Carcinoma lobular invasivo (especificar se clássico, pleomórfico, sólido, alveolar, túbulo-lobular, com produção de mucina extracelular, ou outras variantes; incluir todos os padrões observados e as respectivas porcentagens)
- ☐ Carcinoma mucinoso (incluir todos os padrões observados e as respectivas porcentagens)
  - ☐ Carcinoma mucinoso hipocelular (tipo A)
  - ☐ Carcinoma mucinoso hipercelular (tipo B)
  - ☐ Carcinoma mucinoso micropapilar
- ☐ Carcinoma tubular
- ☐ Carcinoma cribriforme invasivo
- ☐ Carcinoma micropapilar invasivo
- ☐ Carcinoma papilar invasivo
- ☐ Carcinoma ductal *in situ* papilar (Carcinoma papilar intraductal) com invasão (especificar o tipo histológico do carcinoma invasivo associado à lesão papilífera)
- ☐ Carcinoma papilar encapsulado com invasão (especificar o tipo histológico do carcinoma invasivo associado à lesão papilífera)

- ☐ Carcinoma papilar sólido com invasão (especificar o tipo histológico do carcinoma invasivo associado à lesão papilífera)
- ☐ Carcinoma papilar sólido invasivo
- ☐ Carcinoma invasivo com diferenciação apócrina
- ☐ Carcinoma metaplásico
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso de baixo grau
  - ☐ Carcinoma metaplásico fibromatose-símile
  - ☐ Carcinoma metaplásico, tipo carcinoma de células fusiformes
  - ☐ Carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal (especificar os componentes observados: diferenciação condrossarcomatosa, osteossarcomatosa, rabdomiossarcomatosa, neuroglial)
  - ☐ Carcinoma de células escamosas
  - ☐ Carcinoma metaplásico misto (especificar os componentes)
- ☐ Neoplasias neuroendócrinas
  - ☐ Tumor neuroendócrino sem outra especificação ("NOS")
  - ☐ Tumor neuroendócrino, grau 1
  - ☐ Tumor neuroendócrino, grau 2
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino sem outra especificação ("NOS")
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
- ☐ Carcinoma adenoide cístico
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico clássico
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico sólido-basaloide
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico com transformação de alto grau
- ☐ Carcinoma de células acinares
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
- ☐ Adenocarcinoma polimórfico
- ☐ Adenomioepitelioma maligno (ou Adenomioepitelioma com carcinoma)
  - ☐ Adenomioepitelioma com carcinoma ductal *in situ*
  - ☐ Adenomioepitelioma com carcinoma invasivo (especificar o tipo histológico do carcinoma invasivo associado)
- ☐ Carcinoma invasivo epitelial-mioepitelial
- ☐ Carcinoma secretório
- ☐ Carcinoma de células altas com polaridade reversa
- ☐ Cistadenocarcinoma mucinoso
- ☐ Carcinoma secretório
- ☐ Carcinoma invasivo da mama, tipo histológico indeterminado nesta amostra
- ☐ Outro tipo histológico não listado acima (inclui os carcinomas invasivos mistos, nos quais cada componente deve ser citado, com as suas respectivas proporções em relação à massa tumoral total): _____

1. 2 Graduação histológica (grau de Nottingham de acordo com o Sistema de Graduação de Scarff, Bloom & Richardson modificado por Elton & Ellis) – vide Comentários

- ☐ Não se aplica (apenas para carcinoma microinvasivo)
- ☐ Grau de S.B.R. I (escores de 3, 4 ou 5)
- ☐ Grau de S.B.R. II (escores de 6 ou 7)
- ☐ Grau de S.B.R. III (escores de 8 ou 9)
- ☐ Grau de S.B.R. não avaliável (justificar: _____)

2. 2.1 Formação ou diferenciação tubular/glandular

- ☐ Escore 1 (>75% do tumor é constituído por estruturas glandulares/tubulares)
- ☐ Escore 2 (10% a 75% do tumor é constituído por estruturas glandulares/tubulares)
- ☐ Escore 3 (<10% do tumor é constituído por estruturas glandulares/tubulares)
- ☐ Escore não avaliável (justificar: _____)

2. 2.2 Grau nuclear (pleomorfismo nuclear)

☐ Escore 1 (núcleos discretamente aumentados – 1,5x – em comparação às células epiteliais do parênquima mamário normal e/ou linfócitos; contornos nucleares regulares; cromatina uniforme; pouca variação na forma e tamanho nucleares; nucléolos não evidentes ou inconspícuos)
☐ Escore 2 (células maiores, com núcleos aumentados – 1,5x a 2,0x – em comparação às células epiteliais do parênquima mamário normal e/ou linfócitos; cromatina vesiculosa; variação discreta a moderada na forma e tamanho nucleares; nucléolos evidentes, porém pequenos)
☐ Escore 3 (núcleos muito aumentados – >2,0x – em comparação às células epiteliais do parênquima mamário normal e/ou linfócitos; cromatina vesiculosa ou granular e heterogênea; variação acentuada na forma e tamanho nucleares, ocasionalmente notando-se células gigantes e bizarras; nucléolos evidentes e aumentados, frequentemente proeminentes)
☐ Escore não avaliável (justificar: _____)

2. 2.3 Índice mitótico (vide Tabela 3)

☐ Escore 1
☐ Escore 2
☐ Escore 3
☐ Escore não avaliável (justificar: _____)

1. 3 Invasão angiolinfática

☐ Não detectada
☐ Presente
☐ Não avaliável (justificar: _____)

1. 4 Necrose tumoral

☐ Não detectada
☐ Presente

1. 5 Microcalcificações

☐ Não detectadas
☐ Presentes no carcinoma invasivo
☐ Presentes no parênquima mamário não-neoplásico
☐ Outras (especificar: _____)

1. 6 Desmoplasia

☐ Ausente
☐ Discreta
☐ Moderada
☐ Acentuada

1. 7 Processo inflamatório crônico linfocítico tumoral

☐ Ausente
☐ Discreto
☐ Moderado
☐ Acentuado

1. 8 Porcentagem de TILs estromais (linfócitos infiltrantes tumorais – TILs, do inglês, *tumor-infiltrating lymphocytes*): ___% (vide Comentários)
2. 9 Carcinoma ductal *in situ* associado (CDIS)

☐ Não detectado
☐ Presente
☐ A presença de CDIS não pode ser excluída (justificar: _____)

VI.9.1 Estimativa da porcentagem da neoplasia que corresponde a carcinoma *in situ*: ___ % (especificar)

VI.9.2 Padrões arquiteturais (se CDIS presente, indicar todas as opções que se aplicam)

- ☐ Cribriforme
- ☐ Micropapilar
- ☐ Papilar
- ☐ Sólido
- ☐ Plano (apenas para CDIS de alto grau nuclear)
- ☐ Doença de Paget da mama
- ☐ Outro (especificar): _____

VI.9.3 Grau nuclear (se CDIS presente)

- ☐ Grau 1 (baixo)
- ☐ Grau 2 (intermediário)
- ☐ Grau 3 (alto)

VI.9.4 Tipos especiais de CDIS

- ☐ CDIS apócrino
- ☐ CDIS mucinoso
- ☐ CDIS papilar (carcinoma papilar intraductal)
- ☐ Carcinoma papilar sólido *in situ*
- ☐ Carcinoma papilar encapsulado
- ☐ Carcinoma *in situ* cístico hiperssecretório
- ☐ Outro (especificar): _____

VI.9.5 Necrose (se CDIS presente)

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente, focal (tipo punctata)
- ☐ Presente, central (tipo comedonecrose)

VI.9.6 Microcalcificações (se CDIS presente)

- ☐ Não detectadas
- ☐ Presentes no CDIS
- ☐ Presentes no parênquima mamário não-neoplásico

1. 10 Estimativa da proporção da amostra que é representada por carcinoma invasivo e maior medida linear microscópica da neoplasia

- ☐ Porcentagem dos fragmentos examinados representada pela neoplasia invasiva: ___%
- ☐ Maior medida linear da neoplasia invasiva avaliada microscopicamente: ___ mm
- ☐ Não avaliável (justificar: _____)

1. 11 Achados histológicos adicionais (vide Comentários)

- ☐ Especificar: _____

VII. Estudos complementares

☐ Incluir, em nota, recomendação para a realização de estudo imuno-histoquímico para a avaliação de marcadores prognósticos e preditivos; mencionar se o mesmo já foi solicitado ou se estiver pendente.

☐ Consulte o capítulo MAMA CARCINOMA INVASIVO – BIOMARCADORES, no qual consta o protocolo para laudos de avaliação de receptor de estrogênio, receptor de progesterona, receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e Ki67.

☐ A análise do *status* dos receptores hormonais e do HER2 deve ser realizada em *core biopsies* e mamotomias, sendo que a elevada concordância com espécimes cirúrgicos já foi amplamente comprovada. A avaliação de marcadores prognósticos e

preditivos é indicada para todos os casos de carcinomas invasivos da mama e é particularmente importante para pacientes selecionados para tratamento neoadjuvante.

☐ Em espécimes de biópsias por agulha, o tempo de fixação inferior a 6 horas resulta em má preservação antigênica, inviabilizando o exame imuno-histoquímico e outros testes moleculares, com possibilidade de resultados falso-negativos. Nos casos de heterogeneidade tumoral, quando a amostra é pouco representativa da neoplasia ou ainda na presença de artefatos pré-analíticos, o resultado do estudo imuno-histoquímico realizado na biópsia pode ser divergente do imunofenótipo identificado no eventual espécime de ressecção cirúrgica do tumor.

VIII. Nome, número do Conselho Regional de Medicina e assinatura do médico patologista responsável pelo laudo

IX. Comentários

1. Classificação histológica

A categorização em tipos histológicos de carcinomas invasivos apresentada no presente protocolo segue as recomendações da Classificação de Tumores de Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2019. As neoplasias invasivas são classificadas com base na arquitetura, padrões de crescimento e aspectos citonucleares, sendo a coloração de rotina (H&E) suficiente para o diagnóstico. A imuno-histoquímica pode ser útil em casos mais desafiadores (por exemplo, EMA para carcinomas micropapilares invasivos, marcadores de diferenciação neuroendócrina para neoplasias neuroendócrinas, citoceratinas/p63 para carcinomas metaplásicos, entre outros).

Os carcinomas invasivos são subdivididos em tipo especial, tipo não-especial e tipo misto. Quando um padrão morfológico particular é identificado em pelo menos 90% da neoplasia, a mesma é categorizada como tipo especial; quando não há um padrão histológico peculiar, é classificada como tipo não-especial; 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. Vários tipos especiais diferentes são descritos, associados a evoluções distintas.

O carcinoma invasivo de tipo não-especial (do inglês, *no special type – NST*) era antes denominado carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE), representando o tipo mais comum de câncer de mama. Seus aspectos morfológicos são variáveis, observando-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 poucas mitoses, até células grandes com núcleos pleomórficos, cromatina granular ou vesiculosa, nucléolos evidentes e atividade mitótica elevada. Além disso, padrões morfológicos específicos de carcinoma invasivo de tipo não-especial foram reconhecidos, como o medular, oncocítico, rico em glicogênio/células claras, sebáceo, rico em lipídeos, pleomórfico, coriocarcinomatoso, melanótico, com diferenciação neuroendócrina e carcinoma com células estromais gigantes tipo osteoclasto.

Diante de carcinomas invasivos mistos, todos os componentes observados devem ser citados, com suas respectivas porcentagens em relação à neoplasia como um todo. Caso sejam de graus distintos, a graduação histológica também deverá ser avaliada e apresentada separadamente. Da mesma forma, o resultado do estudo imuno-histoquímico e imunofenótipo.

Em relação ao carcinoma microinvasivo, deve ser diagnosticado apenas quando há evidência clara de invasão estromal para além da camada mioepitelial e membrana basal do carcinoma *in situ*, presente em um ou mais focos, todos medindo até 1 mm de dimensão. No passado, a definição por alguns autores exigia que a invasão fosse observada no estroma interlobular não-especializado. Entretanto, a atual Classificação de Tumores de Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS) indica que esse critério não é mais necessário. Frente à detecção de focos suspeitos porém não inequívocos de microinvasão, a realização de cortes histológicos aprofundados e estudo imuno-histoquímico com marcadores mioepiteliais (p63, calponina, miosina de músculo liso e cadeia pesada – SMMS, entre outros) pode auxiliar no diagnóstico definitivo, bem como citoceratinas para realçar a presença de células neoplásicos em meio a processo inflamatório acentuado. Ademais, carcinomas microinvasivos podem evoluir com metástases, mesmo que incomumente. Por conseguinte, pesquisa da expressão de RE, RP e HER2 deve ser feita, quando possível.

1. Graduação histológica

Todos os carcinomas invasivos da mama devem ser graduados, inclusive os tipos especiais e mistos. O grau histológico de Nottingham deve ser empregado, sendo determinado de acordo com o Sistema de Graduação de Scarff, Bloom & Richardson modificado por Elton & Ellis. Para cada grau, há associação com sobrevida e evolução clínica.

Para a definição do grau de Nottingham (grau de S.B.R.), 3 parâmetros são avaliados: formação tubular/glandular; pleomorfismo nuclear; e índice mitótico. Cada uma dessas variáveis recebe uma pontuação de 1 a 3 e o escore final de 3 a 9 apontará o grau histológico. O índice mitótico é examinado através da contagem do número de figuras de mitose em 10 campos de grande aumento (*high-power fields* – HPFs) consecutivos na área mais mitoticamente ativa do tumor. Apenas figuras de mitose inequívocas devem ser contabilizadas (excluir núcleos hipercromáticos, picnóticos, cariorréticos e apoptóticos). Devido às variações no diâmetro do campo de grande aumento, o mesmo deve ser verificado para cada microscópio, indicando o número de mitoses e escores apropriados que devem ser aplicados.

Em 2019, a Classificação de Tumores de Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS) também sugeriu que é necessário citar o número de mitoses na área total correspondente a 10 campos de aumento, de acordo com o diâmetro do campo microscópico de grande aumento (em mm^2).

A Tabela 3 demonstra a atividade mitótica e respectivas pontuações para diferentes diâmetros de campos microscópicos de grande aumento e as áreas correspondentes.

Tabela 3 – Categorias de pontuação do índice mitótico de acordo com o diâmetro do campo microscópico de grande aumento e a sua área correspondente

Categorias de pontuação do índice mitótico				
Diâmetro do campo microscópico de grande aumento (mm)	Área do campo (mm^2)	Escores referentes à contagem mitótica em 10 campos de grande aumento		
		Escore 1	Escore 2	Escore 3
0,40	0,125	≤4	5 a 9	≥10
0,41	0,132	≤4	5 a 9	≥10
0,42	0,139	≤5	6 a 10	≥11
0,43	0,145	≤5	6 a 10	≥11
0,44	0,152	≤5	6 a 11	≥12
0,45	0,159	≤5	6 a 11	≥12
0,46	0,166	≤6	7 a 12	≥13
0,47	0,173	≤6	7 a 12	≥13
0,48	0,181	≤6	7 a 13	≥14
0,49	0,189	≤6	7 a13	≥14
0,50	0,196	≤7	8 a 14	≥15
0,51	0,204	≤7	8 a 14	≥15
0,52	0,212	≤7	8 a 15	≥16
0,53	0,221	≤8	9 a 16	≥17
0,54	0,229	≤8	9 a 16	≥17
0,55	0,238	≤8	9 a 17	≥18
0,56	0,246	≤8	9 a 17	≥18
0,57	0,255	≤9	10 a 18	≥19
0,58	0,264	≤9	10 a 19	≥20

Categorias de pontuação do índice mitótico

Diâmetro do campo microscópico de grande aumento (mm)	Área do campo (mm^2)	Escores referentes à contagem mitótica em 10 campos de grande aumento		
		Escore 1	Escore 2	Escore 3
0,59	0,273	≤9	10 a 19	≥20
0,60	0,283	≤10	11 a 20	≥21
0,61	0,292	≤10	11 a 21	≥22
0,62	0,302	≤11	12 a 22	≥23
0,63	0,312	≤11	12 a 22	≥23
0,64	0,322	≤11	12 a 23	≥24
0,65	0,332	≤12	13 a 24	≥25
0,66	0,342	≤12	13 a 24	≥25
0,67	0,353	≤12	13 a 25	≥26
0,68	0,363	≤13	14 a 26	≥27
0,69	0,374	≤13	14 a 27	≥ 28

Adaptado de: Breast Pathology. Foundations in Diagnostic Pathology. O'Malley F. P. and Pinder S. E. Churchill Livingstone Elsevier. 2006; 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.

1. Avaliação dos TILs (linfócitos infiltrantes tumorais – TILs, do inglês, *tumor-infiltrating lymphocytes*)

Segundo as recomendações do "International TILS Working Group", a avaliação dos TILs (linfócitos infiltrantes tumorais – TILs, do inglês, *tumor-infiltrating lymphocytes*) deve realizada no corte histológico mais representativo da neoplasia, corado pelo método de Hematoxilina & Eosina (H&E), não sendo necessária a realização de estudo imuno-histoquímico. De acordo com o consenso internacional, apenas os TILs estromais devem ser considerados. Primeiramente, deve-se definir a área de avaliação, levando-se em consideração apenas o estroma tumoral/borda tumoral do carcinoma invasivo, excluindo-se as células neoplásicas, focos de necrose, fibrose hialinizada, TILs intraepiteliais, aqueles associados a carcinoma *in situ* e aqueles localizados no parênquima mamário não-neoplásico. O estroma da borda tumoral é definido como o tecido que separa o carcinoma invasivo do restante do parênquima e que dista até 1 mm dos ninhos de células neoplásicas. Em seguida, deve-se analisar o tipo de célula inflamatória presente (somente as células mononucleadas – linfócitos e plasmócitos – devem ser contabilizadas). Estruturas linfoides terciárias com centros germinativos e agregados foliculares peritumorais não devem ser considerados. Finalmente, determina-se a porcentagem da área estromal tumoral ocupada pelos TILs, estimando-se a sua média em relação à toda a área selecionada. Não se pode focar nos *hot spots*. Os TILs são considerados uma variável contínua, não tendo sido estabelecidos, até o momento, valores de corte com relevância clínica comprovada.

1. Achados histológicos adicionais

Em alguns casos, outros achados histológicos podem ser relevantes clinicamente, devendo ser incluídos no laudo patológico. Por exemplo, focos adjacentes de hiperplasia ductal atípica, neoplasia lobular não-invasiva (hiperplasia lobular atípica e carcinoma lobular *in situ*) e atipia epitelial plana, entre outros.

IX. Bibliografia

Abreu-e-Lima MC, Gobbi H, Giannotti Filho, Alvarenga M. Lesões benignas não neoplásicas e neoplasias da mama. In: Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M, Neto RA (eds.). Manual de padronização de laudos histopatológicos/Sociedade Brasileira de Patologia. 3. ed. São Paulo: Reichmann & Autores, 2005.

College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Biopsy Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast. Version: 1.2.0.0. Protocol Posting Date: March 2023. Acessed 11/11/2024.

Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, *et al*; International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Semin Cancer Biol 52(Pt 2):16-25, 2018.

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. Ecancermedicalscience 31(9):518, 2015.

Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB. Breast Cancer – Major changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 67:290-303, 2017.

Giuliano, A.E., Edge, S.B. & Hortobagyi, G.N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol 25, 1783-1785, 2018.

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, *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.

International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. https://www.tilsinbreastcancer.org/. Acesso em 11/11/2024.

Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL et al; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 133:1515-38, 2009.

Salgado R, Denkert C, Demaria S, *et al*; International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol 26(2):259-71, 2015.

Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast. 3ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2017.

Weiss A, Chavez-Macgregor M, Lichtenstein DY *et al*. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. JAMA Oncol 4(2):203-9, 2018.

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.

World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan. https://gco.iarc.fr/. Acesso em 11/11/2024.

CAPÍTULO 18

MAMA CARCINOMA INVASIVO PÓS-TERAPIA NEOADJUVANTE

Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório
Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima
Juliana Ribeiro de Freitas
Cristiane Nimir
Gerusa Biagione Tiburzio
Angela Logullo Waitzberg
Leonard Medeiros da Silva
Helenice Gobbi
Marina De Brot

Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório

Maria do Carmo Carvalho de Abreu e Lima

Juliana Ribeiro de Freitas

Cristiane Nimir

Gerusa Biagione Tiburzio

Angela Logullo Waitzberg

Leonard Medeiros da Silva

Helenice Gobbi

Marina De Brot

Códigos de topografia

CID 10 – C50 Neoplasia maligna da mama

CID 10 – C50.0 Neoplasia maligna do mamilo e aréola

CID 10 – C50.1 Neoplasia maligna da porção central da mama

CID 10 – C50.2 Neoplasia maligna do quadrante superior interno da mama

CID 10 – C50.3 Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da mama

CID 10 – C50.4 Neoplasia maligna do quadrante superior externo da mama

CID 10 – C50.5 Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da mama

CID 10 – C50.6 Neoplasia maligna da porção axilar da mama

CID 10 – C50.8 Neoplasia maligna da mama com lesão invasiva

CID 10 – C50.9 Neoplasia maligna da mama, não especificada

Esse protocolo pode ser usado nos laudos dos procedimentos e tipos de tumores listados na Tabela 1.

Tabela 1 – Procedimentos e tipos de tumores incluídos no protocolo de avaliação dos carcinomas invasivos da mama pós-terapia neoadjuvante

Procedimento	Descrição
Ressecção segmentar da mama	Inclui espécimes designados como lumpectomia, nodulectomia, tumorectomia, excisão cirúrgica, excisão local ampla, ressecção segmentar, quadrantectomia e mastectomia parcial, com ou sem conteúdo axilar
Mastectomia total	Inclui a adenomastectomia (mastectomia subcutânea, *nipple-sparing mastectomy* – não há remoção do complexo aréolo-papilar e nem de pele), mastectomia poupadora de pele (*skin-sparing mastectomy* – há remoção do complexo aréolo-papilar com pequeno segmento de pele circunjacente), mastectomia simples (sem conteúdo axilar), mastectomia radical modificada (com conteúdo axilar), mastectomia radical do tipo Halsted (com conteúdo axilar e remoção dos músculos peitoral maior e menor)

Tipo de tumor	Descrição
Carcinoma invasivo da mama de qualquer tipo histológico, com ou sem carcinoma *in situ* associado	Inclui carcinoma microinvasivo e todos os tipos de carcinoma invasivo diagnosticados no espécime pré-terapia neoadjuvante; no espécime cirúrgico após o tratamento, a neoplasia residual pode não ser identificada e ser detectado somente carcinoma *in situ* ou êmbolos neoplásicos, ou ainda ser observado carcinoma invasivo residual, com ou sem carcinoma *in situ* associado

Esse protocolo NÃO DEVE ser usado nos laudos dos procedimentos e tipos de tumores listados na Tabela 2.

Tabela 2 – Procedimentos e tipos de tumores que não devem ser incluídos no protocolo de biópsias de carcinomas invasivos da mama

Procedimento	Descrição
Biópsia	Inclui espécimes designados como biópsia incisional, biópsia por agulha grossa ou por sucção a vácuo/mamotomia, biópsia de pele, entre outros
Excisões adicionais realizadas após a ressecção definitiva	Nova ressecção cirúrgica na área de procedimento prévio, através da qual foi removida a maior parte do tumor; ampliação de margens cirúrgicas após remoção do carcinoma com margem(ns) comprometida(s)
Espécimes de citopatologia	Punção aspirativa por agulha fina da mama, descarga papilar, conteúdo de cisto, entre outros
Tipo de Tumor	
Carcinoma *in situ*	Carcinoma lobular *in situ*, carcinoma *in situ* misto e carcinoma ductal *in situ* (CDIS) sem carcinoma invasivo associado no espécime pré-tratamento (consultar o capítulo MAMA CARCINOMA *IN SITU*
Doença de Paget	Doença de Paget sem carcinoma invasivo associado no espécime pré-tratamento (consultar o capítulo MAMA CARCINOMA *IN SITU*)
Carcinoma papilífero	Carcinoma papilífero encapsulado, carcinoma ductal *in situ* papilífero ou carcinoma papilífero sólido *in situ* sem carcinoma invasivo associado no espécime pré-tratamento (consultar o capítulo MAMA CARCINOMA *IN SITU*)
Carcinoma invasivo da mama de qualquer tipo histológico, com ou sem carcinoma *in situ* associado, sem tratamento neoadjuvante prévio	Inclui carcinoma microinvasivo e todos os tipos de carcinoma invasivo diagnosticados em espécimes sem terapia neoadjuvante prévia; pacientes que foram submetidos e completaram esquema de quimioterapia para outro carcinoma da mama identificado anteriormente a este (câncer de mama metacrônico), sem relação com o tratamento atual; pacientes metastáticos em quimioterapia paliativa, sem fins curativos, submetidos a cirurgia higiênica
Tumor *phyllodes*	–
Linfomas	Consultar o capítulo de Hematopatologia – Linfoma de Hodgkin ou Hematopatologia – Linfoma não Hodgkin
Sarcomas	Consultar o capítulo de Tumores de Partes moles
Metástases	–

I. Identificação

Número do exame _____

Nome do paciente _____ RG _____

Data de nascimento _____ Idade _____

Sexo _____ Procedência _____

Nome do médico solicitante _____

Data do procedimento ___ /___ /___ Hora do procedimento ___:___

II. Dados clínicos relevantes

Terapia neoadjuvante realizada para o câncer de mama presente (quimioterapia, bloqueio HER2, imunoterapia, terapia endócrina/hormonioterapia)

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

História familiar prévia de câncer de mama ou de ovário e/ou mutações dos genes *BRCA1*, *BRCA2* ou outros genes associados ao aumento do risco de câncer

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Gravidez ou lactação atual

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

História prévia de cirurgia de mama (incluindo próteses/implantes)

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Diagnóstico prévio de câncer de mama

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Outros tratamentos prévios (radioterapia, quimioterapia, bloqueio HER2, imunoterapia, terapia endócrina/hormonioterapia)

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

III. Informações radiológicas

Mamografia

- ☐ Descrição da lesão _____
- ☐ Presença e tipo de microcalcificações _____
- ☐ Categoria BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System) (0 a 6) _____

Ultrassonografia (US) das mamas

- ☐ Descrição da lesão _____
- ☐ Categoria BI-RADS® (0 a 6) _____

Ressonância magnética (RM) das mamas

- ☐ Descrição da lesão _____
- ☐ Categoria BI-RADS® (0 a 6) _____

Marcação pré-operatória por fio metálico/clipe/outros, guiada por imagem

- ☐ Realizada
- ☐ Não realizada

Acompanha radiografia/US do espécime

- ☐ Sim
- ☐ Não

Lesão presente

- ☐ Sim
- ☐ Não

Clipe identificado

- ☐ Sim
- ☐ Não

Recomendações para o radiologista e para o mastologista

- ☐ Fornecer informações completas em relação aos achados dos exames de imagem pré (principalmente a localização e as dimensões) e pós-tratamento; confirmar a presença de clipe pela radiografia do espécime cirúrgico; identificar as margens de diferentes topografias com fios cirúrgicos; informar o horário de retirada da peça cirúrgica e o horário de acondicionamento da mesma no fixador (formalina neutra tamponada a 10%)

IV. Procedimentos

1. 1 Tipo de procedimento

- ☐ Quadrantectomia/setorectomia/ressecção segmentar/excisão localizada ampla/outros
- ☐ sem esvaziamento axilar
- ☐ com esvaziamento axilar convencional
- ☐ com biópsia de linfonodo sentinela
  - ☐ nº de linfonodos e nível de captação: _____
  - ☐ técnica de localização: ð radioisótopo ð corante azul ð ambos
- ☐ Mastectomia poupadora de pele (*skin-sparing mastectomy*): remove a mama e complexo aréolo-papilar (CAP) com pequena extensão da pele circundante
- ☐ Adenomastectomia (mastectomia poupadora do mamilo, mastectomia subcutânea *nipple-sparing mastectomy*): retira a mama, sem remoção da papila ou da pele (o parênquima retro-areolar deve ser cuidadosamente examinado)
- ☐ Mastectomia simples (sem conteúdo axilar)
- ☐ Mastectomia radical modificada (com conteúdo axilar)
- ☐ Mastectomia radical do tipo Halsted (com conteúdo axilar e remoção do músculo peitoral maior e menor)
- ☐ Outros (especificar): _____

1. 2 Lateralidade

- ☐ Mama direita
- ☐ Mama esquerda
- ☐ Não especificada

1. 3 Topografia da lesão

- ☐ Quadrante súpero-lateral
- ☐ Quadrante ínfero-lateral
- ☐ Quadrante súpero-medial
- ☐ Quadrante ínfero-medial
- ☐ Central
- ☐ Mamilo
- ☐ Junção dos quadrantes _____
- ☐ Posição de acordo com o sistema do relógio (especificar): _____ horas (h)
- ☐ Distância do mamilo (centímetros): _____ centímetros (cm)
- ☐ Distância da margem mais próxima (centímetros): _____ centímetros (cm)
- ☐ Outra (especificar): _____
- ☐ Não especificada

V. Exame macroscópico

☐ Conferir a identificação, registro e a requisição do exame

☐ Verificar o tipo de espécime e lateralidade, conforme a requisição do exame e incluir no exame macroscópico constante do laudo patológico

☐ Realizar a avaliação macroscópica e o seccionamento do espécime, o mais rapidamente possível

☐ Descrever o tamanho (três dimensões em cm) e peso da peça cirúrgica em gramas)

☐ Especificar se pele, mamilo e músculo peitoral estão presentes ou ausentes; caso afirmativo, incluir a descrição do aspecto geral, dimensões (em cm) e lesões macroscópicas eventualmente detectadas, com as respectivas medidas (cm), cor, consistência, limites

☐ Verificar a marcação, orientação e topografia das margens cirúrgicas; pintar as margens com tinta nanquim de cores distintas, ou pintar todo o espécime da mesma cor de tinta nanquim, porém com especificação de cada margem no mapa de clivagem e inclusão em cassetes separados

☐ Após seccionamento da peça com a realização de cortes sequenciais mapeados, especificar a medida da espessura média de cada fatia e descrever o leito tumoral macroscópico residual (correlacionando com os dados prévios clínicos e de imagem), com suas medidas em três dimensões (cm), aspecto, cor, consistência, limites, distâncias das margens de ressecção cirúrgica, da pele e do mamilo, extensão ou não para a pele, mamilo, ou músculo peitoral; descrever se há lesão residual tumoral macroscópica óbvia, com suas medidas em três dimensões (cm), aspecto, cor, consistência, limites, distâncias das margens de ressecção cirúrgica, comprometimento ou não da pele (com ou sem ulceração), do mamilo, ou músculo peitoral

☐ Especificar se exame per-operatório de congelação foi realizado e descrever as topografias, número e sequência no mapa de clivagem

☐ O leito tumoral macroscópico residual deverá ser mapeado, com a escolha de uma fatia principal (aquela que contém a maior parte da neoplasia residual, quando visível à macroscopia, ou aquela que melhor represente o leito tumoral primário com extensa resposta), que poderá ser fotografada, escaneada e diagramada para conexão entre a macroscopia, mapa de clivagem e microscopia; a fatia principal poderá ser incluída em sua totalidade para análise histológica (principalmente se o aspecto macroscópico for heterogêneo, ou se for observado extenso aspecto de tecido denso/firme/endurecido e esbranquiçado, que pode corresponder à extensa fibrose residual); além da fatia principal, incluir amostras do leito tumoral de uma ou mais fatias-espelho mediais à fatia principal e uma ou mais fatias-espelho laterais, dependendo das dimensões da lesão macroscópica residual

☐ Incluir o detalhamento de todas as outras alterações macroscópicas encontradas, com as medidas em três dimensões (cm), cor, consistência, limites (se lesão espiculada, bem delimitada, mal delimitada, lobulada), distância das margens cirúrgicas, extensão para a pele (com ou sem ulceração), mamilo ou músculo peitoral; para tumores, denominar lesões 1, 2, 3, etc., especificando as distâncias entre as mesmas e das margens de ressecção cirúrgica; cada lesão deverá ser representada separadamente em cassetes, além de amostras do parênquima entre elas; incluir pelo menos um a dois blocos de parafina por centímetro de cada lesão adicional

☐ Incluir amostras da pele, mamilo e músculo peitoral (se presentes)

☐ Representar as margens cirúrgicas em cassetes especificados no mapa de clivagem; em adenomastectomias, incluir amostras da margem e parênquima retroareolar; idealmente a representação das margens cirúrgicas deverá ser feita em relação com a tinta nanquim, para possibilitar a medição microscópica da distância da neoplasia residual

☐ Incluir amostras de parênquima mamário não-tumoral; em mastectomias, representar, em média, dois fragmentos de cada quadrante

☐ Cada espécime adicional do mesmo paciente, recebido em conjunto com a peça cirúrgica principal, como por exemplo ampliação de margens cirúrgicas, deverá ser medido (em cm), pesado (em gramas) e descrito com todas as suas especificidades; incluir um mapa de clivagem correspondente para cada espécime

☐ Quanto ao conteúdo axilar, como biópsia de linfonodo sentinela, linfonodo parassentinela e esvaziamento axilar, além das dimensões (em cm), deverá ser mencionado o número de estruturas nodulares dissecadas, a medida da maior, aspecto da sua superfície de corte e a inclusão de todos os linfonodos encontrados, com as devidas especificações no mapa de clivagem; para os linfonodos macroscopicamente positivos, especificar também as dimensões em centímetros; cada linfonodo sentinela detectado, deve ser fatiado sequencialmente (espessura menor que 2,0 mm cada fatia) e incluído em sua totalidade, em cassetes separados

VI. Exame microscópico

A correlação dos achados histológicos com os dados clínicos e de imagem é fundamental na avaliação de espécimes cirúrgicos pós-terapia neoadjuvante, para garantir que realmente não haja neoplasia invasiva residual nos casos concluídos como resposta patológica completa.

As informações acerca do laudo patológico de peças cirúrgicas pós-tratamento neoadjuvante estão descritas a seguir.

1. 1 Tipo histológico (classificação histológica) – vide Comentários

☐ Carcinoma microinvasivo (≤ 1,0 mm de maior dimensão)

☐ Carcinoma invasivo da mama de tipo não-especial (Carcinoma ductal invasivo sem outra especificação – SOE)

- ☐ Inclui padrões morfológicos especiais: Carcinoma invasivo com diferenciação neuroendócrina; Carcinoma com células gigantes estromais tipo osteoclasto; Padrão medular; Padrão pleomórfico; Padrão coriocarcinomatoso; Padrão melanótico; Padrão oncocítico; Padrão de carcinoma rico em lipídeos; Padrão de carcinoma de células claras/rico em glicogênio; Padrão sebáceo.

☐ Carcinoma lobular invasivo (especificar se clássico, pleomórfico, sólido, alveolar, túbulo-lobular, com produção de mucina extracelular, ou outras variantes; incluir todos os padrões observados e as respectivas porcentagens)

☐ Carcinoma mucinoso (incluir todos os padrões observados e as respectivas porcentagens)

- ☐ Carcinoma mucinoso hipocelular (tipo A)
- ☐ Carcinoma mucinoso hipercelular (tipo B)
- ☐ Carcinoma mucinoso micropapilar

☐ Carcinoma tubular

☐ Carcinoma cribriforme invasivo

☐ Carcinoma micropapilar invasivo

☐ Carcinoma papilífero invasivo

☐ Carcinoma ductal *in situ* papilífero (Carcinoma papilífero intraductal) com invasão (especificar o tipo histológico do carcinoma invasivo associado à lesão papilífera)

☐ Carcinoma papilífero encapsulado com invasão (especificar o tipo histológico do carcinoma invasivo associado à lesão papilífera)

☐ Carcinoma papilífero sólido com invasão (especificar o tipo histológico do carcinoma invasivo associado à lesão papilífera)

☐ Carcinoma papilífero sólido invasivo

☐ Carcinoma invasivo com diferenciação apócrina

☐ Carcinoma metaplásico

- ☐ Carcinoma adenoescamoso de baixo grau
- ☐ Carcinoma metaplásico fibromatose-símile
- ☐ Carcinoma metaplásico, tipo carcinoma de células fusiformes
- ☐ Carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal (especificar os componentes observados: diferenciação condrossarcomatosa, osteossarcomatosa, rabdomiossarcomatosa, neuroglial)
- ☐ Carcinoma de células escamosas
- ☐ Carcinoma metaplásico misto (especificar os componentes)

- ☐ Neoplasias neuroendócrinas
  - ☐ Tumor neuroendócrino sem outra especificação (“NOS”)
  - ☐ Tumor neuroendócrino, grau 1
  - ☐ Tumor neuroendócrino, grau 2
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino sem outra especificação (“NOS”)
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
- ☐ Carcinoma adenoide cístico
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico clássico
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico sólido-basaloide
  - ☐ Carcinoma adenoide cístico com transformação de alto grau
- ☐ Carcinoma de células acinares
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
- ☐ Adenocarcinoma polimórfico
- ☐ Adenomioepitelioma maligno (ou Adenomioepitelioma com carcinoma)
  - ☐ Adenomioepitelioma com carcinoma ductal *in situ*
  - ☐ Adenomioepitelioma com carcinoma invasivo (especificar o tipo histológico do carcinoma invasivo associado)
- ☐ Carcinoma invasivo epitelial-mioepitelial
- ☐ Carcinoma secretório
- ☐ Carcinoma de células altas com polaridade reversa
- ☐ Cistadenocarcinoma mucinoso
- ☐ Carcinoma secretório
- ☐ Carcinoma invasivo da mama, tipo histológico indeterminado nesta amostra
- ☐ Outro tipo histológico não listado acima (inclui os carcinomas invasivos mistos, nos quais cada componente deve ser citado, com as suas respectivas proporções em relação à massa tumoral total): _____

1. 2 Tamanho do tumor

- ☐ Medida do leito tumoral macroscópico: ___ x ___ x ___ cm
- ☐ Ausência de carcinoma residual após terapia neoadjuvante
- ☐ Ausência de carcinoma invasivo residual após terapia neoadjuvante / Presença somente de carcinoma ductal *in situ*
- ☐ Ausência de carcinoma invasivo residual após terapia neoadjuvante / Presença de carcinoma intravascular/intralinfático
- ☐ Presença de carcinoma microinvasivo residual após terapia neoadjuvante (medida do maior foco de microinvasão estromal menor ou igual a 1,0 mm)
- ☐ Presença de carcinoma invasivo residual após terapia neoadjuvante
  - ☐ Medida microscópica da neoplasia invasiva de acordo com o recomendado pelo estadiamento TNM 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* – AJCC): ___ x ___ mm (medida microscópica do maior foco contíguo de carcinoma invasivo, desconsiderando-se as áreas de fibrose pós-tratamento – vide comentários)
  - ☐ Medida microscópica estimada da neoplasia invasiva de acordo com o recomendado pelo protocolo *Residual Cancer Burden* – RCB: ___ x ___ mm
  - ☐ Medida do maior foco de carcinoma invasivo não pode ser determinada (justifique): _____

O tamanho do tumor é definido pela dimensão do maior foco linear do componente invasivo, desconsiderando-se a área de resposta patológica (fibrose e/ou processo inflamatório de permeio) para fins de estadiamento patológico (pTNM). É avaliado após a interpretação dos achados macroscópicos (maiores dimensões em centímetros) ou à microscopia, quando não há lesão macroscópica detectável (maiores dimensões em milímetros); a presença de neoplasia invasiva nos cortes das fatias sequenciais e mapeados, serão contabilizados para este fim, se a neoplasia residual for identificada por massa tumoral residual à macroscopia. Tumores bilaterais são estadiados separadamente. Se após o tratamento neoadjuvante for diagnosticado apenas CDIS, considerar como ypTis e, na ausência de neoplasia residual, como ypT0.

O carcinoma ductal *in situ* puro deve ser medido e enquadrado como ypTis no estadiamento pTNM, independentemente de suas maiores dimensões. Em caso de carcinoma invasivo associado a carcinoma ductal *in situ*, somente o componente invasivo é levado em consideração para fins do estadiamento patológico e determinação da categoria ypT. Se o carcinoma *in situ* for encontrado em múltiplos focos, fora da massa tumoral invasiva e corresponder a mais de 25% do tumor, deve ser relatado como "carcinoma invasivo com extenso componente de carcinoma ductal *in situ*". A medida separada do componente *in situ* pode não ser necessária quando este não for extenso. Se o maior foco contíguo ou múltiplos focos de invasão estromal medirem até 1 mm na maior dimensão, o tumor é classificado como carcinoma microinvasivo (ypT1mi), nunca somando as dimensões dos diferentes focos.

O maior foco microscópico contíguo de carcinoma invasivo residual, quando presente, é utilizado para a determinação da categoria ypT do estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC/TNM). Áreas de fibrose e/ou processo inflamatório, observadas no leito tumoral, secundárias ao tratamento prévio e adjacentes aos focos de carcinoma invasivo residual, não devem ser incluídas na estimativa das maiores dimensões da neoplasia, para a definição do estadiamento ypT, segundo o AJCC. Caso os cortes histológicos representativos da fatia principal e das fatias-espelho sequenciais, mediais e/ou laterais, mapeadas à macroscopia, contenham carcinoma invasivo residual, viável e contíguo (massa tumoral residual), a somatória da espessura das fatias (já registrada no exame macroscópico), poderá fornecer a estimativa da maior dimensão do carcinoma invasivo residual (neste caso medida em cm), para a determinação da categoria ypT. A segunda maior dimensão também deverá ser estimada.

O protocolo do RCB – *Residual Cancer Burden*, leva em consideração as duas maiores dimensões da área neoplásica residual no leito tumoral, sendo a maior dimensão, aquela que contém toda a área da neoplasia residual, de um extremo ao outro deste leito. A análise microscópica deve contemplar a extensão total do tumor residual na peça cirúrgica, que inclui todos os grupamentos tumorais separados por fibrose, edema, necrose, ou processo inflamatório, interpretados como resposta patológica, o que caracteriza a resposta tumoral patológica de padrão heterogêneo. A neoplasia residual pode também apresentar um padrão centrífugo de resposta, estando concentrada em uma única área do leito tumoral. Anotam-se as duas maiores dimensões da área neoplásica residual em ambas as situações.

A diferença entre os sistemas AJCC (TNM) e RCB, para avaliar as duas maiores dimensões da neoplasia residual, está no fato de que o primeiro desconsidera as áreas de resposta entre os focos tumorais, em caso de resposta heterogênea, utilizando somente a dimensão do maior foco contíguo. E o segundo inclui todos os focos e áreas de resposta na estimativa das maiores dimensões, que serão utilizadas no cálculo do Índice de Neoplasia Residual. Assim, o ypT poderá ser consideravelmente diferente da dimensão estimada pelo RCB. (Informações complementares sobre a avaliação de peças cirúrgicas após o tratamento neoadjuvante, serão descritas a seguir).
Excepcionalmente, observam-se casos em que carcinoma invasivo residual não é detectado, porém encontram-se exclusivamente êmbolos neoplásicos em vasos sanguíneos e/ou linfáticos do leito tumoral, sendo tal situação denominada carcinoma intravascular/intralinfático. Segundo as recomendações do AJCC, estas raras situações não devem ser categorizadas como resposta patológica completa (pCR – *Pathologic Complete Response*), mas o manual preconiza o estadiamento como ypT0, com a inclusão de uma nota explicativa sobre os achados. Para a avaliação do Índice de Neoplasia Residual pelo RCB, apesar de não haver consenso na literatura, alguns autores indicam que as dimensões microscópicas da neoplasia residual sejam estimadas pela quantificação da área do leito tumoral residual ocupada pelos êmbolos neoplásicos, aferindo-se então as medidas microscópicas do maior foco onde estes foram identificados. A última atualização do protocolo do Colégio de Patologistas Americanos (CAP – *College of American Pathologists*), publicada em junho de 2024, também faz tal recomendação. Assim, o Índice de Neoplasia Residual será calculado levando-se em consideração estas dimensões microscópicas, bem como a celularidade, e o resultado não será zero (a categoria final não será pCR).

1. 3 Tumores múltiplos

Multifocalidade e multicentricidade devem ser identificadas previamente ao tratamento neoadjuvante, através de exames de imagem, cuja informação deve ser dada ao patologista. Focos de resposta tumoral heterogênea não podem ser interpretados como tumores múltiplos.

☐ Multifocalidade (mais de um foco de carcinoma invasivo em um mesmo quadrante, ou com distância entre os focos menor que 5 cm): __ presente / __ ausente / __ não se aplica
☐ Multicentricidade (mais de um foco de carcinoma invasivo em quadrantes diferentes, ou com distância entre os focos maior que 5 cm): __ presente / __ ausente / __ não se aplica

Quando presente(s):

- ☐ Número de focos de carcinoma invasivo: ___ ; não pode ser determinado (justifique)
- ☐ Dimensões do maior foco de carcinoma invasivo: ___ x ___ mm (ypT); não podem ser determinadas (justifique)
- ☐ Dimensões dos outros focos de carcinoma invasivo: ___ x ___ mm; ___ x ___ mm; ___ x ___ mm; etc.; não podem ser determinadas (justifique)
- ☐ Mesmo tipo e grau histológicos
- ☐ Diferentes tipos e/ou graus histológicos (especificar): _____

Na ocorrência de mais de um tumor macroscópico na mesma mama, deve-se citar o número de focos e as medidas das neoplasias invasivas. Entretanto, apenas as dimensões do maior foco contíguo de carcinoma invasivo devem ser consideradas na definição do estadiamento patológico. A classificação TNM adota o modificador "m" para distinguir casos com múltiplos focos de invasão, daqueles com foco único. As medidas de múltiplos focos de carcinoma invasivo nunca devem ser somadas.

Multifocalidade é definida pela detecção de mais de uma neoplasia invasiva macroscopicamente detectável no mesmo quadrante da mama, ou em quadrantes diferentes, porém com uma distância menor do que 5 cm entre elas. A multicentricidade, por outro lado, é reconhecida pela observação de mais de um foco tumoral macroscópico em quadrantes distintos da mama, localizados em uma distância maior do que 5 cm entre eles.

Carcinomas múltiplos ipsilaterais, em geral, são morfologicamente semelhantes e exibem o mesmo imunofenótipo. Desde que similares, o estudo imuno-histoquímico deverá ser feito apenas no tumor maior. Na ocorrência de tumores de tipo, ou grau histológico diferentes, deve-se submetê-los separadamente à imunofenotipagem, uma vez que podem ser biologicamente distintos. Além disso, diante desta situação, o tamanho, classificação e graduação histológica dos focos de carcinoma invasivo que divergem do principal, deverão ser relatados.

Deve-se ter cuidado na avaliação de focos satélites menores e muito próximos (distância entre 1 e 5 mm), já que podem corresponder a um tumor único com provável conexão em outro plano de corte. Assim, é importante incluir o parênquima mamário localizado entre os múltiplos focos neoplásicos para a adequada caracterização quanto à presença de multifocalidade ou multicentricidade.

1. 4 Graduação histológica (Grau de Nottingham de acordo com o Sistema de Graduação de Scarff, Bloom & Richardson modificado por Elton & Ellis) – vide Comentários

- ☐ Não se aplica (ausência de carcinoma invasivo residual ou somente carcinoma microinvasivo)
- ☐ Grau de S.B.R. I (escores 3, 4 ou 5)
- ☐ Grau de S.B.R. II (escores 6 ou 7)
- ☐ Grau de S.B.R. III (escores 8 ou 9)
- ☐ Grau de S.B.R. não avaliável (justificar: _____)

4. 4.1 Formação ou diferenciação tubular/glandular

- ☐ Escore 1 (>75% do tumor é constituído por estruturas glandulares/tubulares)
- ☐ Escore 2 (10% a 75% do tumor é constituído por estruturas glandulares/tubulares)
- ☐ Escore 3 (<10% do tumor é constituído por estruturas glandulares/tubulares)
- ☐ Escore não avaliável (justificar: _____)

4. 4.2 Grau nuclear (pleomorfismo nuclear)

- ☐ Escore 1 (núcleos discretamente aumentados – 1,5x – em comparação às células epiteliais do parênquima mamário normal e/ou linfócitos; contornos nucleares regulares; cromatina uniforme; pouca variação na forma e tamanho nucleares; nucléolos não evidentes ou inconspícuos)
- ☐ Escore 2 (células maiores, com núcleos aumentados – 1,5x a 2,0x – em comparação às células epiteliais do parênquima mamário normal e/ou linfócitos; cromatina vesiculosa; variação discreta a moderada na forma e tamanho nucleares; nucléolos evidentes, porém pequenos)
- ☐ Escore 3 (núcleos muito aumentados – >2,0x – em comparação às células epiteliais do parênquima mamário normal e/ou linfócitos; cromatina vesiculosa ou granular e heterogênea; variação acentuada na forma e tamanho nucleares, ocasionalmente notando-se células gigantes e bizarras; nucléolos evidentes e aumentados, frequentemente proeminentes)
- ☐ Escore não avaliável (justificar: _____)

4. 4.3 Índice mitótico (vide Tabela 3)

- ☐ Escore 1
- ☐ Escore 2
- ☐ Escore 3
- ☐ Escore não avaliável (justificar: _____)

1. 5 Invasão angiolinfática

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
  - ☐ Focal (observada em um único bloco de parafina)
  - ☐ Extensa (observada em dois ou mais blocos de parafina)
- ☐ Não avaliável (justificar: _____)

1. 6 Invasão de vasos linfáticos ou sanguíneos da derme

- ☐ Não se aplica (ausência de pele representada no presente espécime)
- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável (justificar: _____)

1. 7 Necrose tumoral

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente

1. 8 Microcalcificações

- ☐ Não detectadas
- ☐ Presentes no carcinoma invasivo
- ☐ Presentes no parênquima mamário não-neoplásico
- ☐ Outras (especificar: _____)

1. 9 Desmoplasia

- ☐ Ausente
- ☐ Discreta
- ☐ Moderada
- ☐ Acentuada

1. 10 Processo inflamatório crônico linfocítico no estroma tumoral

- ☐ Ausente
- ☐ Discreto
- ☐ Moderado
- ☐ Acentuado

1. 11 Alterações secundárias ao tratamento neoadjuvante prévio

Área de processo inflamatório crônico (infiltrado linfocitário, macrófagos xantomizados), fibrose e neoformação vascular, compatível com resposta a tratamento prévio:

- ☐ Não detectada: não foram observados focos inequívocos de resposta ao tratamento neoadjuvante prévio
- ☐ Presente

1. 12 Processo inflamatório crônico com reação gigantocelular do tipo corpo estranho, fibrose de padrão cicatricial e hemorragia antiga, compatível com área de procedimento prévio

- ☐ Não detectado
- ☐ Presente

1. 13 Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) associado

- ☐ Não detectado
- ☐ Presente
- ☐ Somente carcinoma ductal *in situ* presente após terapia neoadjuvante
- ☐ A presença de CDIS não pode ser excluída (justificar: _____)

VI.13.1 Componente intraductal extenso

- ☐ Não detectado
- ☐ Presente
- ☐ Não se aplica

VI.13.2 Estimativa da porcentagem da neoplasia que corresponde a carcinoma *in situ*: ___ % (especificar)

VI.13.3 Estimativa da medida do maior foco microscópico de carcinoma *in situ*: __ x __ mm; não pode ser determinada (justifique)

O tamanho do carcinoma ductal *in situ* deve levar em consideração a avaliação macroscópica e microscópica da neoplasia e deve representar uma estimativa do volume de mama ocupado pela lesão. Tal informação pode não ser necessária para casos em que não há componente intraductal extenso.

VI.13.4 Multifocalidade

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Não se aplica

VI.13.5 Multicentricidade

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Não se aplica

VI.13.6 Padrões arquiteturais (se CDIS presente, indicar todas as opções que se aplicam)

- ☐ Cribriforme
- ☐ Micropapilar
- ☐ Papilífero
- ☐ Sólido
- ☐ Plano (apenas para CDIS de alto grau nuclear)
- ☐ Doença de Paget da mama
- ☐ Outro (especificar): _____

VI.13.7 Grau nuclear (se CDIS presente)

- ☐ Grau 1 (baixo)
- ☐ Grau 2 (intermediário)
- ☐ Grau 3 (alto)

VI.13.8 Tipos especiais de CDIS

- ☐ CDIS apócrino
- ☐ CDIS mucinoso
- ☐ CDIS papilífero (carcinoma papilífero intraductal)
- ☐ Carcinoma papilífero sólido *in situ*
- ☐ Carcinoma papilífero encapsulado
- ☐ Carcinoma *in situ* cístico hiperssecretório
- ☐ Outro (especificar): _____

VI.13.9 Necrose (se CDIS presente)

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente, focal (tipo punctata)
- ☐ Presente, central (tipo comedonecrose)

VI.13.10 Microcalcificações (se CDIS presente)

- ☐ Não detectadas
- ☐ Presentes no CDIS
- ☐ Presentes no parênquima mamário não-neoplásico

VI.13.11 Número de blocos de parafina com CDIS: ___ blocos com neoplasia *in situ* de ___ blocos de parafina examinados

VI.14 Neoplasia lobular não-invasiva / Carcinoma lobular *in situ*

- ☐ Não detectado
- ☐ Presente (citar todas as variantes observadas e especificar a predominante)
  - ☐ Clássico
  - ☐ Pleomórfico
  - ☐ Florido

VI.14.1 Multifocalidade

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Não se aplica

VI.14.2 Multicentricidade

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Não se aplica

VI.14.3 Necrose (se CLIS presente)

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente, focal (tipo punctata)
- ☐ Presente, central (tipo comedonecrose)

VI.14.4 Microcalcificações (se CLIS presente)

- ☐ Não detectadas
- ☐ Presentes no CLIS
- ☐ Presentes no parênquima mamário não-neoplásico

VI.15 Extensão do tumor

Incluir no laudo somente para os espécimes em que estão representados pele, papila ou músculo esquelético.

- ☐ Não se aplica
- ☐ Pele da mama
  - ☐ Não avaliável (justifique: _____)
  - ☐ Livre de neoplasia
  - ☐ Comprometida pela neoplasia
    - ☐ Infiltração da derme superficial/profunda/superficial e profunda por contiguidade, sem ulceração
    - ☐ Infiltração da epiderme e da derme superficial/profunda/superficial e profunda por contiguidade, com ulceração (ypT4b)

Quando a pele da mama está comprometida: especificar se há infiltração focal ou extensa da epiderme, ou derme superficial/profunda/superficial e profunda pelo carcinoma invasivo por contiguidade, sem ulceração; infiltração focal ou extensa da epiderme ou derme superficial/profunda/superficial e profunda pelo carcinoma invasivo por contiguidade, com ulceração (estadiamento como ypT4b).

- ☐ Nódulo(s) satélite(s) de carcinoma invasivo na pele da mama, não contíguo(s) ao tumor principal
  - ☐ Ausente(s)
  - ☐ Presente(s): focos tumorais não contíguos com a neoplasia invasiva primária/principal – estágio ypT4b

Nódulos satélites cutâneos devem estar separados da neoplasia invasiva primária/principal e devem ser macroscopicamente identificados, indicando o estadiamento como ypT4b; focos de carcinoma invasivo identificados na pele somente à microscopia, na ausência de ulceração ou edema cutâneo (clinicamente "pele em casca de laranja" ou *peau d'orange*), não se qualificam como ypT4b, sendo o estadiamento definido pela maior dimensão do tumor.

- ☐ Papila
  - ☐ Não avaliável (justifique: _____)
  - ☐ Livre de neoplasia
  - ☐ Comprometida pela neoplasia
    - ☐ Envolvida por carcinoma ductal *in situ* (infiltração intracanalicular)
    - ☐ Envolvida por carcinoma ductal *in situ* na epiderme (Doença de Paget da mama)
    - ☐ Envolvida por carcinoma invasivo (infiltração do estroma/derme da papila, por contiguidade)

Quando a papila estiver comprometida: especificar se há infiltração focal ou extensa do estroma/derme do mamilo pelo carcinoma invasivo por contiguidade, com ou sem ulceração; infiltração intracanalicular por carcinoma ductal *in situ*; envolvimento da epiderme por carcinoma ductal *in situ* (Doença de Paget da mama).

- ☐ Músculo esquelético
  - ☐ Não avaliável (justifique: _____)
  - ☐ Livre de neoplasia
  - ☐ Comprometido pela neoplasia
- ☐ Outras estruturas da parede torácica (costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior – especificar), quando representadas no espécime: _____
  - ☐ Não avaliável (justifique: _____)
  - ☐ Ausência de infiltração direta
  - ☐ Presença de infiltração direta (ypT4a)

Quando o músculo esquelético estiver comprometido: especificar se há infiltração focal ou extensa pelo carcinoma invasivo por contiguidade; invasão do músculo peitoral não é considerada como envolvimento de parede torácica, logo, não se enquadra no estadiamento ypT4a.

- ☐ Músculo esquelético e parede torácica: livres de neoplasia; comprometidos pela neoplasia (classificação como ypT4a)

1. 16 Margens cirúrgicas

- ☐ Livres de neoplasia (especificar separadamente o *status* de cada margem cirúrgica examinada)
  - ☐ As menores distâncias do carcinoma invasivo às margens cirúrgicas são (medidas em cm ou mm – centímetros se forem macroscópicas e milímetros se forem microscópicas): anterior _____; profunda _____; lateral _____; medial _____; superior _____; inferior _____ (cm ou mm)
  - ☐ As menores distâncias do carcinoma ductal *in situ* às margens cirúrgicas são (medidas em cm ou mm – centímetros se forem macroscópicas e milímetros se forem microscópicas): anterior _____; profunda _____; lateral _____; medial _____; superior _____; inferior _____ (cm ou mm)
- ☐ Comprometida(s) pela neoplasia: especificar a(s) topografia(s)
  - ☐ Margem(ns) _____ macroscopicamente comprometida(s)
    - ☐ Focalmente / extensamente comprometida por carcinoma invasivo em uma maior extensão de ___ cm (especificar para cada margem cirúrgica positiva)
  - ☐ Envolvimento detectado à microscopia

- ☐ Margem _____: focalmente comprometida por carcinoma invasivo em uma maior extensão de ___ mm (especificar para cada margem cirúrgica positiva)
- ☐ Margem _____: extensamente comprometida por carcinoma ductal *in situ* em uma maior extensão de ___ mm (especificar para cada margem cirúrgica positiva)
- ☐ Margem _____: focalmente comprometida por carcinoma ductal *in situ* em uma maior extensão de ___ mm (especificar para cada margem cirúrgica positiva)
- ☐ Margem _____: extensamente comprometida por carcinoma ductal *in situ* em uma maior extensão de ___ mm (especificar para cada margem cirúrgica positiva)
- ☐ Diante da presença de variantes de carcinoma lobular *in situ* (pleomórfico ou florido), margens cirúrgicas exíguas ou comprometidas também devem ser relatadas, com as mesmas especificações descritas acima; para o carcinoma lobular *in situ* clássico, não é necessário relatar o *status* das margens cirúrgicas

1. 17 Alterações do parênquima mamário não-tumoral (listar as alterações encontradas)

- ☐ Especificar: _____

1. 18 Achados histológicos adicionais (vide Comentários)

- ☐ Especificar: _____

1. 19 Avaliação dos linfonodos axilares ipsilaterais (ou de outras cadeias linfonodais regionais examinadas)

- ☐ Esvaziamento axilar convencional – Níveis I e II (Linfadenectomia axilar convencional)
  - ☐ Ausência de metástases em ___ linfonodos axilares examinados
    - ☐ Alterações linfonodais secundárias a tratamento neoadjuvante: ausentes; presentes em ___ linfonodos
  - ☐ Presença de células tumorais isoladas (ITCs – *Isolated Tumor Cells*: ≤ 0,2 mm ou menos de 200 células neoplásicas) em ___/___ linfonodos axilares examinados
    - ☐ Medida do maior foco da neoplasia: ___ mm
    - ☐ Alterações linfonodais secundárias a tratamento neoadjuvante: ausentes; presentes em ___ linfonodos
    - ☐ Transposição capsular: ausente ou presente
    - ☐ Medida do maior foco de transposição capsular: ___ mm
  - ☐ Presença de metástases em ___/___ linfonodos axilares examinados, sendo ___ macrometástases, ___ micrometástases e ___ contendo células tumorais isoladas (ITCs)
  - ☐ Número de linfonodos axilares examinados: ___
  - ☐ Número de linfonodos axilares com metástases: ___
    - ☐ Número de linfonodos axilares com macrometástases: ___ (> 2,0 mm)
    - ☐ Número de linfonodos axilares com micrometástases: ___ (> 0,2 mm e ≤ 2,0 mm ou mais de 200 células neoplásicas)
    - ☐ Número de linfonodos axilares com células tumorais isoladas (ITCs): ___ (≤ 0,2 mm ou menos de 200 células neoplásicas)

No estadiamento TNM, linfonodos axilares com ITCs não devem ser contabilizados no somatório final dos linfonodos positivos e na determinação da categoria ypN. Diante da ausência de macrometástases ou micrometástases, o estágio patológico deverá ser ypN0(i+), independentemente do número de linfonodos axilares com ITCs. Entretanto, de acordo com o protocolo do RCB, todos os linfonodos com ITCs serão incluídos na calculadora do Índice de Neoplasia Residual, no item de linfonodos positivos.

- ☐ Medida da maior metástase: ___ mm
- ☐ Alterações linfonodais secundárias a tratamento neoadjuvante: ausentes; presentes em ___ linfonodos
- ☐ Transposição capsular: ausente ou presente
- ☐ Medida do maior foco de transposição capsular: ___ mm

- ☐ Linfonodo sentinela
  - ☐ Ausência de metástases em ___ linfonodos axilares examinados
    - ☐ Alterações linfonodais secundárias a tratamento neoadjuvante: ausentes; presentes em ___ linfonodos
  - ☐ Presença de células tumorais isoladas (ITCs – *Isolated Tumor Cells*: ≤ 0,2 mm ou menos de 200 células neoplásicas) em ___/___ linfonodos axilares examinados

- ☐ Medida do maior foco da neoplasia: ___ mm
- ☐ Alterações linfonodais secundárias a tratamento neoadjuvante: ausentes; presentes em ___ linfonodos
- ☐ Transposição capsular: ausente ou presente
- ☐ Medida do maior foco de transposição capsular: ___ mm

☐ Presença de metástases em ___/___ linfonodos axilares examinados, sendo ___ macrometastáses, ___ micrometástases e ___ contendo células tumorais isoladas (ITCs)

☐ Número de linfonodos axilares examinados: ___

☐ Número de linfonodos axilares com metástases: ___

- ☐ Número de linfonodos axilares com macrometástases: ___ (> 2,0 mm)
- ☐ Número de linfonodos axilares com micrometástases: ___ (> 0,2 mm e ≤ 2,0 mm ou mais de 200 células neoplásicas)
- ☐ Número de linfonodos axilares com células tumorais isoladas (ITCs): ___ (≤ 0,2 mm ou menos de 200 células neoplásicas)
- ☐ Medida da maior metástase: ___ mm
- ☐ Alterações linfonodais secundárias a tratamento neoadjuvante: ausentes; presentes em ___ linfonodos
- ☐ Transposição capsular: ausente ou presente
- ☐ Medida do maior foco de transposição capsular: ___ mm

1. 20 Avaliação da resposta patológica à terapia neoadjuvante prévia

☐ Na mama

- ☐ Ausência de resposta patológica
- ☐ Resposta patológica parcial
- ☐ Resposta patológica completa: ausência de carcinoma invasivo residual

☐ No(s) linfonodo(s)

- ☐ Ausência de resposta patológica: metástase(s) sem sinais de resposta ao tratamento
- ☐ Metástase(s) com sinais de resposta ao tratamento (resposta patológica parcial)
- ☐ Resposta patológica completa
  - ☐ Ausência de metástases e não se identificam evidências de resposta ao tratamento prévio
  - ☐ Ausência de metástases, porém observam-se evidências de resposta ao tratamento prévio: processo inflamatório crônico associado a áreas de fibrose, neoformação vascular e/ou coleções de histiócitos xantomizados, compatível com resposta a tratamento prévio

1. 21 Estadiamento patológico pTNM (AJCC-UICC 8ª Edição)

As categorias ypT, ypN e, quando aplicável, ypM, do estadiamento TNM do AJCC, devem ser relatadas no laudo e são baseadas nas informações disponíveis no momento em que o relatório foi emitido pelo médico patologista. O modificador "y" deverá ser empregado, uma vez que se trata de pacientes submetidos a tratamento anterior à cirurgia, em esquema de neoadjuvância. Para acessar todos os detalhes do estadiamento, de cada estágio patológico e dos grupos prognósticos, consulte o capítulo MAMA CARCINOMA INVASIVO – PEÇA CIRÚRGICA.

1. 22 Índice de Neoplasia Residual e parâmetros para a determinação da classe do *Residual Cancer Burden* (RCB) pós-terapia neoadjuvante – Nota D

A calculadora do RCB (*Residual Cancer Burden*) pode ser encontrada na página virtual do MD Anderson Cancer Center e deverá ser preenchida para a determinação da classe do RCB, a qual será incluída no laudo:
http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3

☐ Leito tumoral primário

- ☐ Dimensão macroscópica do leito tumoral primário: ___ x ___ mm
- ☐ Neoplasia residual microscópica: ausente; presente
- ☐ Dimensão microscópica estimada da neoplasia invasiva residual: ___ x ___ mm
- ☐ Porcentagem da celularidade geral do carcinoma residual: ___%
  - ☐ 0%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%
- ☐ Porcentagem da neoplasia residual que corresponde a carcinoma *in situ*: ___%
  - ☐ 0%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%

O sistema RCB recomenda avaliar a celularidade tumoral média residual em porcentagem. A celularidade residual do carcinoma invasivo é estimada determinando a celularidade "global" do câncer (invasivo e *in situ*) e a porcentagem de carcinoma *in situ* residual.

Os autores deste sistema propõem que a área do leito tumoral primário seja identificada em duas maiores dimensões no espécime de ressecção cirúrgica pós-tratamento. A celularidade tumoral residual deve ser estimada pela proporção (em %) do leito do tumor primário ocupado pelo carcinoma residual. A porcentagem (%) da celularidade tumoral residual deve ser estimada em cada corte histológico representado a partir do mapeamento macroscópico do leito tumoral primário, na fatia principal e/ou nas fatias-espelho (vide exame macroscópico) quando necessário, obtendo-se a média aritmética das porcentagens encontradas. Assim, serão analisadas as áreas do leito tumoral com nenhuma, pouca ou abundante quantidade de neoplasia residual e suas porcentagens serão consideradas nos cortes histológicos mapeados respectivos, para a realização da média aritmética final da celularidade neoplásica viável; p. ex.: 0% + 20% + 45% + 5% + 10% = 80% ÷ 5 = 16%. Respostas tumorais patológicas moderadas ou acentuadas, que apresentam extensas áreas de fibrose, podem confundir a interpretação na escolha da melhor fatia representativa do leito tumoral primário macroscópico, quando áreas microscópicas de neoplasia residual viável podem estar mais concentradas nas fatias-espelho.

Nos casos de resposta patológica completa (pCR), os autores do protocolo RCB recomendam uma segunda rodada de amostragem da peça cirúrgica, quando possível, garantindo o real status da ausência de neoplasia residual, sem perder algum foco microscópico, o que mudaria a classe do RCB para doença residual mínima e consequentemente, o índice de RCB.

- ☐ Linfonodos
  - ☐ Número de linfonodos comprometidos: ___
  - ☐ Maior dimensão microscópica da maior metástase linfonodal residual: ___ mm

De acordo com o sistema de estadiamento da 8ª edição do AJCC, o tamanho do maior foco contíguo de carcinoma metastático residual e a extensão extracapsular contígua presente nos linfonodos, são usados para atribuir a categoria ypN. Fibrose, edema, necrose e macrófagos xantomatosos, interpretados como resposta patológica da doença metastática, não devem ser incluídos nesta medição. Os linfonodos contendo apenas células tumorais isoladas (ITCs), não são incluídos na somatória total de linfonodos positivos, ao determinar a categoria ypN do AJCC, pois não são considerados conceitualmente "metástases".

Porém, é importante diferenciar a avaliação dos linfonodos após o tratamento quimioterápico neoadjuvante, utilizando-se o protocolo do RCB. Neste caso, o critério para mensuração da metástase que apresenta algum grau de resposta patológica, inclui toda a área que contém a presença de células neoplásicas, sejam isoladas ou de agrupamentos celulares residuais, em meio ao estroma dissociado por áreas de fibrose, ou outras alterações morfológicas representativas de resposta tumoral, incluindo a extensão extracapsular.

Metástases separadas dentro do linfonodo, com tecido nodal normal interveniente, devem ser consideradas como focos separados e o maior foco (único) é usado como o tamanho do maior depósito metastático, tanto para o estadiamento AJCC, como para o cálculo do RCB.

- ☐ Índice de Neoplasia Residual (RCB – *Residual Cancer Burden*) = ___ (incluir o valor numérico obtido a partir do cálculo do RCB no *site* do MD Anderson Cancer Center)
- ☐ Classe da neoplasia residual (RCB – *Residual Cancer Burden*): _____

RCB-0 (pCR): resposta patológica completa

RCB-I: doença residual mínima

RCB-II: doença residual moderada

RCB-III: doença residual extensa

VII. Estudos complementares

☐ Incluir, em nota, recomendação para a realização de estudo imuno-histoquímico para a avaliação de marcadores prognósticos e preditivos, se for necessária; mencionar se o mesmo já foi solicitado ou se estiver pendente.
☐ Consulte o capítulo MAMA CARCINOMA INVASIVO – BIOMARCADORES, no qual consta o protocolo para laudos de avaliação de receptor de estrogênio, receptor de progesterona, receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e Ki67.
☐ Estudo imuno-histoquímico para marcadores prognósticos e preditivos: recomenda-se que seja realizado novo estudo imuno-histoquímico para receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e o marcador de proliferação celular Ki-67 após a neoadjuvância em circunstâncias específicas

- ☐ A pesquisa imuno-histoquímica dos marcadores prognósticos e preditivos é obrigatória se os resultados na biópsia prévia ao tratamento foram inconclusivos, limítrofes ou duvidosos (câncer de mama triplo-negativo, ou com baixa expressão de RE (*ER-low breast cancer*), ausência de resposta patológica, padrão de evolução tumoral inesperado, ou por solicitação do oncologista clínico, do mastologista ou de outros médicos assistentes.
- ☐ Considerar fortemente o re-teste imuno-histoquímico dos marcadores prognósticos e preditivos se o tumor apresentar heterogeneidade histológica (tipo e grau histológicos); se houver tumores múltiplos com diferentes morfologias e graus histológicos; se o paciente participar de algum ensaio clínico que o considere relevante.
- ☐ A repetição do estudo imuno-histoquímico não é obrigatória se o tumor pré-tratamento teve resultados positivos para os receptores hormonais e para o HER2.

☐ Há casos em que a presença de carcinoma invasivo residual na mama ou linfonodos é duvidosa à coloração de rotina, estando indicada a realização de imuno-histoquímica com anticorpos dirigidos contra citoceratinas para complementação diagnóstica.

VIII. Nome, número do Conselho Regional de Medicina e assinatura do médico patologista responsável pelo laudo

IX. Comentários

1. Aspectos gerais comuns para o exame macroscópico de vários tipos de espécimes

É importante estabelecer uma boa comunicação com os radiologistas, cirurgiões e clínicos, no sentido de que sejam fornecidas as informações clínicas relevantes, especificações sobre o tipo de espécime, acessibilidade à radiografia da peça cirúrgica, presença do clipe metálico na peça cirúrgica, informações sobre história prévia de câncer de mama, confirmação da realização de tratamento neoadjuvante e quais modalidades foram feitas etc.

Em todas as circunstâncias, o ideal é assegurar a chegada imediata do espécime intacto ao patologista, seu adequado acondicionamento e fixação – em formalina neutra a 10%, tamponada, com quantidade cerca de cinco a dez vezes o volume do material. O uso de formol não tamponado, fixador em volume insuficiente, períodos muito curtos de fixação, ou acondicionamento não apropriado, afetam substancialmente a qualidade do tecido e a preservação antigênica e de material genético. Uma fixação adequada vai de 6 horas para biópsias, 12 horas para peças cirúrgicas a no máximo 72 horas, dependendo do tamanho do espécime. Longos períodos de fixação também afetam a preservação antigênica e de material genético. As peças excisionais grandes e as mastectomias devem ser seccionadas pelo patologista, o mais rapidamente possível, para melhor penetração do fixador. A demora no seccionamento pode levar a autólise das áreas mais centrais do espécime, com a perda de antigenicidade e a degradação do material genético, impossibilitando análises moleculares futuras.

Em ressecções segmentares, é essencial que a orientação topográfica das margens seja feita pelo cirurgião, o qual deve marcar três relações anatômicas na superfície externa, para permitir a orientação adequada da peça cirúrgica. A marcação deve ser especificada na requisição do exame anatomopatológico, juntamente com a lateralidade e o quadrante. Cada laboratório/serviço deve propor aos cirurgiões um código de orientação para esta marcação, que deve ser feita preferencialmente com fios de sutura. Pode-se utilizar como código, por exemplo: fio **c**urto= **c**ranial/superior, fio **l**ongo= **l**ateral e fio **m**édio= **m**edial.

É fundamental que o patologista faça a pintura das margens antes de seccionar o espécime. Recomenda-se pintar as margens com cores diferentes de tinta nanquim, ou usar cor única e separar cada uma delas em diferentes cassetes (anterior, posterior/profunda, superior, inferior, medial, lateral). A fixação da tinta ao espécime pode ser melhorada. A tinta é aplicada na superfície e o espécime imerso em fixador ácido, como por ex., o Bouin ou solução formol-ácido acético a 5% por 10 minutos, tomando-se o cuidado para a tinta não escorrer nas faces não desejadas, causando o borramento impróprio das margens. Isto poderá dificultar, ou até mesmo inviabilizar a interpretação microscópica das margens cirúrgicas pelo patologista. Margem livre é aquela em que o carcinoma não toca a margem pintada, mesmo que esta distância seja mínima. Portanto, é essencial realizar as medidas da menor distância do tumor às margens pintadas, à macroscopia e, também à microscopia, quando esta diferir da avaliação macroscópica. Caberá ao cirurgião decidir em bases clínicas, radiológicas e anatomopatológicas, se a lesão foi ou não adequadamente excisada. Não há consenso sobre como deve ser feita a seleção dos cortes para o exame histológico das margens. Há avaliações extremamente complexas, incluindo grande número de cortes perpendiculares (radiais) e paralelos (*shavings*), como a do grupo de Nottingham. Contudo, a maior parte dos autores utilizam cortes perpendiculares às seis margens cirúrgicas, propiciando a medida da distância da neoplasia relacionada à cada uma delas e obtendo dois cortes de cada margem (total = 12). O mapa de clivagem detalhado do espécime, com o número de blocos amostrados e a sua correspondência anatômica e das margens, deve constar no laudo, pois permite remontar espacialmente a peça cirúrgica e ser compreendida por outros patologistas, se o caso for enviado para revisão. O exame microscópico cuidadoso acompanhando o mapa de clivagem é crucial, principalmente para a adequada correlação radiológica-histológica e medida acurada da neoplasia.

Para informações detalhadas sobre a macroscopia de cada tipo de espécime cirúrgico da mama e linfonodos, consultar o capítulo MAMA CARCINOMA INVASIVO – PEÇA CIRÚRGICA.

1. Classificação histológica

A categorização em tipos histológicos de carcinomas invasivos apresentada no presente protocolo segue as recomendações da Classificação de Tumores de Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2019. As neoplasias invasivas são classificadas com base na arquitetura, padrões de crescimento e aspectos citonucleares, sendo a coloração de rotina (H&E) suficiente para o diagnóstico. A imuno-histoquímica pode ser útil em casos mais desafiadores (por exemplo, EMA para carcinomas micropapilares invasivos, marcadores de diferenciação neuroendócrina para neoplasias neuroendócrinas, citoceratinas/p63 para carcinomas metaplásicos, entre outros).

Os carcinomas invasivos são subdivididos em tipo especial, tipo não-especial e tipo misto. Quando um padrão morfológico particular é identificado em pelo menos 90% da neoplasia, a mesma é categorizada como tipo especial; quando não há um padrão histológico peculiar, é classificada como tipo não-especial; e tipo misto, quando o tumor apresenta morfologia com aspectos particulares entre 10 a 90% da neoplasia, além de áreas de padrão não-especial, ou de um outro tipo histológico distinto. Vários tipos especiais diferentes são descritos, associados a evoluções distintas.
O carcinoma invasivo de tipo não-especial (do inglês, *no special type – NST*) era antes denominado carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE), representando o tipo mais comum de câncer de mama. Seus aspectos morfológicos são variáveis, observando-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 poucas mitoses, até células grandes com núcleos pleomórficos, cromatina granular ou vesiculosa, nucléolos evidentes e atividade mitótica elevada. Além disso, padrões morfológicos específicos de carcinoma invasivo de tipo não-especial foram reconhecidos, como o medular, oncocítico, rico em glicogênio/células claras, sebáceo, rico em lipídeos, pleomórfico, coriocarcinomatoso, melanótico, com diferenciação neuroendócrina e carcinoma com células estromais gigantes tipo osteoclasto.

Diante de carcinomas invasivos mistos, todos os componentes observados devem ser citados, com suas respectivas porcentagens em relação à neoplasia como um todo. Caso sejam de graus distintos, a graduação histológica também deverá ser avaliada e apresentada separadamente. Da mesma forma, o resultado do estudo imuno-histoquímico e imunofenótipo.

Em relação ao carcinoma microinvasivo, deve ser diagnosticado apenas quando há evidência clara de invasão estromal para além da camada mioepitelial e membrana basal do carcinoma *in situ*, presente em um ou mais focos, todos medindo até 1 mm de dimensão. No passado, a definição por alguns autores exigia que a invasão fosse observada no estroma interlobular não-especializado. Entretanto, a atual Classificação de Tumores de Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS) indica que esse critério não é mais necessário. Frente à detecção de focos suspeitos, porém não inequívocos de microinvasão, a realização de

cortes histológicos aprofundados e estudo imuno-histoquímico com marcadores mioepiteliais (p63, calponina, miosina de músculo liso e cadeia pesada – SMMS, entre outros) pode auxiliar no diagnóstico definitivo, bem como citoceratinas para realçar a presença de células neoplásicos, em meio a processo inflamatório acentuado. Ademais, carcinomas microinvasivos podem evoluir com metástases, mesmo que incomumente. Por conseguinte, pesquisa da expressão de RE, RP e HER2 deve ser feita, quando possível.

1. Graduação histológica

Todos os carcinomas invasivos da mama devem ser graduados, inclusive os tipos especiais e mistos. O grau histológico de Nottingham deve ser empregado, sendo determinado de acordo com o Sistema de Graduação de Scarff, Bloom & Richardson modificado por Elton & Ellis. Para cada grau, há associação com sobrevida e evolução clínica.

Para a definição do grau de Nottingham (grau de S.B.R.), 3 parâmetros são avaliados: formação tubular/glandular; pleomorfismo nuclear; e índice mitótico. Cada uma dessas variáveis recebe uma pontuação de 1 a 3 e o escore final de 3 a 9 apontará o grau histológico. O índice mitótico é examinado através da contagem do número de figuras de mitose em 10 campos de grande aumento (*high-power fields* – HPFs) consecutivos na área mais mitoticamente ativa do tumor. Apenas figuras de mitose inequívocas devem ser contabilizadas (excluir núcleos hipercromáticos, picnóticos, cariorréticos e apoptóticos). Devido às variações no diâmetro do campo de grande aumento, o mesmo deve ser verificado para cada microscópio, indicando o número de mitoses e escores apropriados que devem ser aplicados.

Em 2019, a Classificação de Tumores de Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS) também sugeriu que é necessário citar o número de mitoses na área total correspondente a 10 campos de aumento, de acordo com o diâmetro do campo microscópico de grande aumento (em mm^2).

A Tabela 3 demonstra a atividade mitótica e respectivas pontuações para diferentes diâmetros de campos microscópicos de grande aumento e as áreas correspondentes.

Tabela 3 – Categorias de pontuação do índice mitótico de acordo com o diâmetro do campo microscópico de grande aumento e a sua área correspondente

Categorias de pontuação do índice mitótico

Diâmetro do campo microscópico de grande aumento (mm)	Área do campo (mm^2)	Escores referentes à contagem mitótica em 10 campos de grande aumento		
		Escore 1	Escore 2	Escore 3
0,40	0,125	≤4	5 a 9	≥10
0,41	0,132	≤4	5 a 9	≥10
0,42	0,139	≤5	6 a 10	≥11

Categorias de pontuação do índice mitótico

Diâmetro do campo microscópico de grande aumento (mm)	Área do campo (mm^2)	Escores referentes à contagem mitótica em 10 campos de grande aumento		
		Escore 1	Escore 2	Escore 3
0,43	0,145	≤5	6 a 10	≥11
0,44	0,152	≤5	6 a 11	≥12
0,45	0,159	≤5	6 a 11	≥12
0,46	0,166	≤6	7 a 12	≥13
0,47	0,173	≤6	7 a 12	≥13
0,48	0,181	≤6	7 a 13	≥14
0,49	0,189	≤6	7 a13	≥14
0,50	0,196	≤7	8 a 14	≥15
0,51	0,204	≤7	8 a 14	≥15
0,52	0,212	≤7	8 a 15	≥16
0,53	0,221	≤8	9 a 16	≥17
0,54	0,229	≤8	9 a 16	≥17
0,55	0,238	≤8	9 a 17	≥18
0,56	0,246	≤8	9 a 17	≥18
0,57	0,255	≤9	10 a 18	≥19
0,58	0,264	≤9	10 a 19	≥20
0,59	0,273	≤9	10 a 19	≥20
0,60	0,283	≤10	11 a 20	≥21
0,61	0,292	≤10	11 a 21	≥22
0,62	0,302	≤11	12 a 22	≥23
0,63	0,312	≤11	12 a 22	≥23
0,64	0,322	≤11	12 a 23	≥24
0,65	0,332	≤12	13 a 24	≥25
0,66	0,342	≤12	13 a 24	≥25
0,67	0,353	≤12	13 a 25	≥26
0,68	0,363	≤13	14 a 26	≥27
0,69	0,374	≤13	14 a 27	≥ 28

Adaptado de: Breast Pathology. Foundations in Diagnostic Pathology. O'Malley F. P. and Pinder S. E. Churchill Livingstone Elsevier. 2006; 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.

1. Introdução e revisão da literatura: Sistemas de avaliação de peças cirúrgicas pós-tratamento neoadjuvante e atualizações

A terapia pré-cirúrgica, referida como neoadjuvante, é realizada antes do tratamento cirúrgico, e tem sido uma prática crescente no manejo de pacientes diagnosticados com carcinoma invasivo da mama. Inclui quimioterapia, endocrinoterapia, imunoterapia (como o pembrolizumabe) e/ou a terapia-alvo (como o trastuzumabe e o pertuzumabe). A quimioterapia é o tipo mais comum de terapia neoadjuvante.

O tratamento neoadjuvante tem como um dos objetivos principais reduzir o tamanho do tumor primário, tornando-o operável e com melhores resultados cirúrgicos e estéticos, sendo indicado em estadios da doença cada vez mais iniciais. Além disso, o padrão de resposta à terapia pré-cirúrgica é utilizado como parâmetro para estratificar as pacientes em grupos prognósticos, interferindo na decisão quanto à realização de terapia adjuvante e os tipos de esquemas mais indicados.

D1. Resposta patológica pós-terapia neoadjuvante

A resposta patológica após o término do tratamento neoadjuvante é o parâmetro mais importante utilizado nos ensaios clínicos em neoadjuvância, sendo considerado o "padrão ouro". É considerada fator prognóstico independente, correlaciona-se com a sobrevida e foi incluída na 8ª edição do estadiamento TNM do AJCC. Portanto, é necessário que seja avaliada e quantificada através de protocolos padronizados específicos. O exame anatomopatológico da peça cirúrgica e a avaliação da resposta patológica pós-terapia neoadjuvante podem ser desafiadores.

Para a avaliação dos espécimes cirúrgicos de mama pós-tratamento neoadjuvante são necessárias informações clínicas (tamanho do tumor ao exame físico) e do acesso aos dados dos exames de imagens da mama e axila pré- e pós-terapia, permitindo-se assim a comparação das classificações T, N e M antes e após o tratamento. O estadiamento pós-tratamento ypT e ypN é determinado após a cirurgia definitiva. As alterações observadas no carcinoma são usadas para avaliar a resposta *in vivo* à terapia. O leito tumoral ou o carcinoma residual deve, idealmente, ser identificado pela colocação de um clipe metálico antes do início do tratamento. A ausência do clipe pode dificultar a avaliação da resposta, principalmente nos casos de resposta patológica completa (pCR), devido à substituição das células neoplásicas por áreas irregulares de fibrose. Nestas situações, é ainda mais fundamental o conhecimento acerca das características clínicas e radiológicas pré-tratamento, com o intuito da identificação do leito tumoral de forma mais precisa.

Os linfonodos axilares devem ser analisados antes da terapia neoadjuvante. Linfonodos de volume aumentado clinicamente, ou aqueles alterados nos exames de imagem, devem ser examinados por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) ou biópsia por agulha grossa (*core biopsy*). A avaliação pré-tratamento dos linfonodos poderá facilitar a distinção entre linfonodos negativos antes do tratamento e uma resposta patológica completa (pCR – *Pathologic Complete Response*) linfonodal pós-terapia neoadjuvante. Metástases pequenas após o tratamento, incluindo micrometastáses e células tumorais isoladas (ITCs – *Isolated Tumor Cells*), são indicativas de resposta patológica parcial. A presença de ITCs deve ser interpretada como doença linfonodo-positiva, porém, para o estadiamento patológico do AJCC, as ITCs não são consideradas metástases, sendo então classificadas como ypN0.

D2. Sistemas de avaliação da resposta patológica pós-terapia neoadjuvante

Vários estudos propuseram protocolos e critérios patológicos para avaliar a resposta patológica pós-terapia neoadjuvante, com variações nos parâmetros e nos métodos de análise, tais como: exame macroscópico e amostragem, graus subjetivos de resposta, ausência de revisão sistematizada das lâminas histológicas, trabalhos realizados com diferentes esquemas de tratamento e tempos diferentes entre o término do tratamento e a cirurgia. Os principais sistemas de avaliação da reposta patológica pós-terapia neoadjuvante descritos na literatura foram: Chevallier (1993); Sataloff (1995); Fisher (2002); Ogston (2003); Miller-Payne (2003); Carey (2005); e Symmans (2007). O mais empregado e validado na literatura mundial foi o proposto por Symmans e é referido como "Residual Cancer Burden" (RCB).

O sistema do RCB foi desenvolvido e inicialmente aplicado e validado em uma série de casos do M.D. Anderson Cancer Center, Houston/TX, Estados Unidos da América. O trabalho criou uma ferramenta disponível *on-line* para o cálculo do Índice de Neoplasia Residual pelo RCB.

Este protocolo foi posteriormente reavaliado e validado prospectivamente em grandes coortes de casos, sendo também adotado como base nos protocolos de avaliação de espécimes cirúrgicos da mama pós-tratamento adjuvante do Colégio de Patologistas Americanos (CAP – *College of American Pathologists*) e da *Internacional Collaboration on Cancer Register* (ICCR). O grupo de trabalho da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP) também recomenda o uso do protocolo do RCB.

D3. O protocolo do *Residual Cancer Burden* (RCB)

Este sistema foi desenvolvido para determinar o grau de resposta patológica e calcular o índice de neoplasia residual/carga tumoral residual (*Residual Cancer Burden* – RCB) em pacientes submetidos a terapia neoadjuvante. O trabalho original incluiu 382 casos, em duas coortes diferentes, tendo examinado seu poder prognóstico com predição de sobrevida livre de progressão à distância. O sistema propôs um protocolo com amostragem macroscópica e análise microscópica padronizadas para o cálculo do RCB, utilizando também como parâmetros: as dimensões microscópicas do carcinoma invasivo residual, a distribuição da celularidade tumoral residual no leito tumoral, incluindo a neoplasia invasiva e carcinoma ductal *in situ*, o número de linfonodos metastáticos e o tamanho da maior metástase combinados matematicamente, num índice contínuo que define 4 categorias de RCB (RCB-0 a RCB-III). A calculadora para a obtenção do escore final está disponível gratuitamente *online* como *Residual Cancer Burden Calculator*: https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3.

A página virtual também inclui materiais e guias que explicam detalhadamente o sistema:

Guide for Measuring Cancer Cellularity (pdf)

Pathology Protocol for Macroscopic and Microscopic Assessment of RCB (pdf)

VIDEO and Examples: Gross & Microscopic Evaluation

É relevante ressaltar que o protocolo do RCB foi validado para aplicação em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante, com ou sem bloqueio HER2 ou imunoterapia. Assim, o sistema não teve seu valor clínico e prognóstico comprovado para pacientes tratados com hormonioterapia neoadjuvante. Nestes casos, pode-se analisar e relatar os mesmos parâmetros no laudo patológico, porém o RCB final não deverá ser calculado e reportado.

D4. Exame macroscópico de espécimes cirúrgicos pós-terapia neoadjuvante

As alterações observadas no carcinoma são usadas para avaliar a resposta in vivo à terapia. Dados sobre a localização e as dimensões do tumor prévios ao tratamento, assim como clipes metálicos previamente introduzidos na região tumoral, são muito úteis para avaliar o leito tumoral na peça cirúrgica pós-tratamento, principalmente nos casos de boa resposta ou resposta completa (pCR), onde uma área de fibrose, caracterizada por tecido firme e esbranquiçado, é identificada. Assim, as recomendações internacionais indicam a necessidade de marcação da neoplasia pré-tratamento através de clipe. Nos casos com resposta patológica quase completa, o tumor pode não ser visualizável macroscopicamente, notando-se apenas áreas irregulares de aspecto fibroso. Carcinomas residuais tornam-se tipicamente mais macios e mais difíceis de serem palpados, exceto nos casos de resposta mínima ou ausente. Para avaliação cuidadosa, o patologista deve ter acesso à informação da localização e diâmetro tumoral prévio ao início do tratamento para a correlação com os achados do leito tumoral macroscópico e adequada representação, incluindo amostras a cada 1 cm do leito tumoral, de acordo com a maior dimensão da neoplasia determinada antes do tratamento. A ausência do clipe pode dificultar a avaliação da resposta, principalmente nos casos de resposta patológica completa (pCR), devido à substituição das células neoplásicas por áreas irregulares de fibrose. Nestas situações, é ainda mais fundamental o conhecimento acerca das características clínicas e radiológicas pré-tratamento, com o intuito de identificar-se o leito tumoral de forma mais precisa.

O leito tumoral macroscópico residual deverá ser mapeado, com a escolha de uma fatia principal (aquela que contém a maior parte da neoplasia residual, quando visível à macroscopia, ou aquela que melhor represente o leito tumoral primário com extensa resposta), que poderá ser fotografada, escaneada e diagramada para conexão entre a macroscopia, mapa de clivagem e microscopia; a fatia principal poderá ser incluída em sua totalidade para análise histológica (principalmente se o aspecto macroscópico for heterogêneo, ou se for observado extenso aspecto de tecido denso/firme/endurecido e esbranquiçado, que pode corresponder à extensa fibrose residual); além da fatia principal, incluir amostras do leito tumoral de uma ou mais fatias-espelho mediais à fatia principal e uma ou mais fatias-espelho laterais, dependendo das dimensões da lesão macroscópica residual. Incluir o detalhamento de todas as outras alterações macroscópicas encontradas, com as medidas em três dimensões (cm), cor, consistência, limites (se lesão espiculada, bem delimitada, mal delimitada, lobulada), distância das margens cirúrgicas, extensão para a pele (com ou sem ulceração), papila ou músculo peitoral; para múltiplos tumores, denominar como lesões 1, 2, 3, etc., especificando as distâncias entre as mesmas e das margens de ressecção cirúrgica; cada lesão deverá ser representada separadamente em cassetes, além de amostras do parênquima entre elas; incluir pelo menos um a dois blocos de parafina por centímetro de cada lesão adicional.

Os linfonodos dissecados serão analisados de acordo com os protocolos macroscópicos já estabelecidos para linfonodo sentinela ou não sentinela (vide capítulo MAMA CARCINOMA INVASIVO – PEÇA CIRÚRGICA).

D6. Avaliação histopatológica – Variáveis histológicas

O protocolo do RCB quantifica e estratifica a neoplasia residual pós-terapia neoadjuvante, tanto na mama como nos linfonodos axilares, seja biópsia de linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar convencional.

Extensão tumoral na mama

O sistema do RCB leva em consideração as duas maiores dimensões em milímetros do leito tumoral primário onde há carcinoma invasivo residual microscopicamente, podendo incluir múltiplos focos neoplásicos separados por fibrose ou necrose (resposta tumoral de padrão heterogêneo).

A análise microscópica da mama deve contemplar a extensão total do carcinoma residual no espécime cirúrgico, incluindo todos os grupamentos neoplásicos separados por fibrose, edema, necrose, ou agregados de histiócitos xantomatosos (interpretados como evidências de resposta patológica ao tratamento prévio), e anotando-se as duas maiores dimensões da área tumoral residual, tanto na macroscopia como na microscopia. No estadiamento patológico ypTNM, a categoria ypT será determinada pela medida microscópica do maior foco contíguo de carcinoma invasivo residual, desconsiderando-se as áreas de fibrose ou outras alterações secundárias à terapia neoadjuvante. Por outro lado, no protocolo do RCB, a neoplasia residual não necessita ser contígua, gerando uma discrepância de avaliação entre os dois sistemas. A discordância é maior quando o padrão de resposta é espalhado na área do leito tumoral. Devido à heterogeneidade possível de resposta, recomenda-se uma amostragem macroscópica adequada do leito tumoral, seguindo as instruções do protocolo.

Celularidade

O sistema RCB recomenda avaliar a celularidade neoplásica média residual., determinando a celularidade global do carcinoma, incluindo carcinoma invasivo e *in situ*, assim como a estimativa da porcentagem (%) do tumor residual que corresponde a carcinoma *in situ*.

Alterações nas células tumorais residuais, quando presentes, são de graus variados. Nos carcinomas resistentes à terapia, não são detectadas alterações morfológicas importantes. Em alguns casos, o grau citológico pode ser maior por causa do intenso pleomorfismo nuclear. Em casos muito raros, o carcinoma será de grau menor após o tratamento. Ainda não foi determinado o significado prognóstico da alteração do grau nuclear após o tratamento.

Frequentemente, os carcinomas tornam-se menos celulares e, assim, as células neoplásicas geralmente são isoladas ou formam pequenos ninhos ao longo do leito tumoral residual, entremeados por processo inflamatório crônico, fibrose, edema ou necrose. Amostras a cada 1 cm do leito tumoral, de acordo com o maior diâmetro da neoplasia determinado antes do tratamento, podem ser coletadas, facilitando a estimativa das maiores dimensões do carcinoma residual. Estudo imuno-histoquímico com pancitoceratinas (por exemplo, citoceratinas AE1/AE3), usado com parcimônia, pode auxiliar na identificação de neoplasia residual de pequeno volume, tanto na mama como nos linfonodos, quando o patologista enfrentar um cenário de dúvida à morfologia.

Quando o tumor, bem como as alterações típicas de resposta ao tratamento no leito tumoral, não é visto à microscopia, nova amostragem macroscópica deve ser realizada, pois é importante a documentação segura de resposta tumoral completa à histologia, garantindo o real *status* da ausência de neoplasia residual, sem perder algum foco microscópico, o que mudaria a classe do RCB para doença residual mínima e, consequentemente, o índice de neoplasia residual/categoria do RCB.

Os autores deste sistema propõem que a área do leito tumoral primário seja identificada em duas maiores dimensões no espécime de ressecção cirúrgica pós-tratamento. A celularidade tumoral residual deve ser estimada pela proporção (em %) do leito do tumor primário ocupado pelo carcinoma residual. A porcentagem (%) da celularidade tumoral residual deve ser estimada em cada corte histológico representado a partir do mapeamento macroscópico do leito tumoral primário, na fatia principal e/ou nas fatias-espelho (vide exame macroscópico) quando necessário, obtendo-se a média aritmética das porcentagens encontradas. Assim, serão analisadas as áreas do leito tumoral com nenhuma, pouca ou abundante quantidade de neoplasia residual e suas porcentagens serão consideradas nos cortes histológicos mapeados respectivos, para a realização da média aritmética final da celularidade neoplásica viável; p. ex.: 0% + 20% + 45% + 5% + 10% = 80% ÷ 5 = 16%. Respostas tumorais patológicas moderadas ou acentuadas, que apresentam extensas áreas de fibrose, podem confundir a interpretação na escolha da melhor fatia representativa do leito tumoral primário macroscópico, quando áreas microscópicas de neoplasia residual viável podem estar mais concentradas nas fatias-espelho.

Quando houver mais de um tumor primário ipsilateral, detectados antes do tratamento neoadjuvante, multifocais ou multicêntricos, confirmados por exames de imagem, áreas representativas de todos os leitos tumorais primários devem mapeadas e amostradas. Para fins de cálculo do RCB, apenas as medidas da maior neoplasia residual deverão ser contabilizadas. Somente se o padrão de resposta patológica for muito distinto, com diferentes celularidades, tipos ou graus histológicos, dois ou mais índices de neoplasia residual deverão ser calculados.

Avaliação dos linfonodos regionais

No RCB, a análise dos linfonodos regionais contempla o número de linfonodos comprometidos (incluindo pequenos grupamentos de células neoplásicas residuais, as células tumorais isoladas – ITCs, detectadas pela coloração de rotina ou por imuno-histoquímica com pancitoceratinas) e a dimensão da maior metástase linfonodal. Mesmo depósitos neoplásicos com dimensões mínimas e menores do que 0,2 mm (por exemplo, 0,05 mm) podem ser inseridos na calculadora.

Ninhos de células neoplásicas localizados no mesmo linfonodo, porém com parênquima nodal normal interveniente, devem ser considerados como focos separados e somente a maior área contígua (única) é mensurada para a determinação do tamanho do maior depósito metastático, tanto para o estadiamento yTNM do AJCC, como para o cálculo do RCB.

De acordo com o sistema de estadiamento da 8ª edição do AJCC, o tamanho do maior foco contíguo de carcinoma metastático residual e a extensão extracapsular contígua presente nos linfonodos, são usados para atribuir a categoria ypN. Fibrose, edema, necrose e macrófagos xantomatosos, interpretados como resposta patológica da doença metastática, não devem ser incluídos nesta medição. Os linfonodos contendo apenas células tumorais isoladas (ITCs) não são incluídos na somatória total de linfonodos positivos, ao determinar a categoria ypN do AJCC, pois não são considerados conceitualmente como metastáticos.

Porém, é importante diferenciar a avaliação dos linfonodos pós-tratamento neoadjuvante empregando-se o protocolo do RCB. Através deste, o critério para mensuração da maior metástase linfonodal inclui as áreas de resposta patológica: deve-se estimar a maior dimensão microscópica contígua da área neoplásica residual, contemplando células neoplásicas isoladas ou agrupamentos celulares residuais em meio fibrose ou outras alterações morfológicas representativas de resposta tumoral, incluindo a extensão extracapsular.

Determinação da categoria do RCB e cálculo do Índice de Neoplasia Residual

Finalmente, o cálculo do RCB inclui as duas maiores dimensões microscópicas do carcinoma residual, a porcentagem (%) da celularidade da neoplasia total (denominada celularidade global no artigo original = carcinoma invasivo + *in situ* residuais) e a porcentagem (%) da neoplasia que corresponde a carcinoma *in situ*, para obter assim a estimativa da celularidade residual do carcinoma invasivo. A quantidade de linfonodos comprometidos pela neoplasia e a dimensão da maior metástase linfonodal também são variáveis contabilizadas, fornecendo então o Índice de Neoplasia Residual e a classe do RCB (http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB).

É importante mencionar que os casos com apenas carcinoma ductal *in situ* residual na mama, sem metástase linfonodal, são agrupados como resposta patológica completa (RCB-0 ou pCR). Da mesma forma, outros sistemas descritos na literatura também consideram tais casos como pCR.

Se somente invasão vascular angiolinfática (LVI – *Lymphovascular Invasion*) residual for detectada no leito tumoral após a terapia neoadjuvante (carcinoma intravascular ou intralinfático), a área com LVI é usada para o cálculo do RCB, sendo incluídas as maiores dimensões microscópicas da área do leito tumoral ocupada pelos êmbolos neoplásicos e a porcentagem da celularidade neoplásica residual. Linfonodos axilares cujos vasos linfáticos intracapsulares ou subcapsulares contêm êmbolos neoplásicos devem ser considerados como metastáticos, tanto pelo TNM do AJCC, como pelo sistema RCB, mesmo na ausência de depósitos neoplásicos no parênquima linfonodal. A categoria ypN dependerá da maior medida do tumor localizado no interior dos vasos. O mesmo aplica-se para vasos do tecido adiposo perilinfonodal.

1. Achados histológicos adicionais

Em alguns casos, outros achados morfológicos podem ser relevantes clinicamente, devendo ser incluídos no laudo patológico. Por exemplo, focos de hiperplasia ductal atípica, neoplasia lobular não-invasiva (hiperplasia lobular atípica e carcinoma lobular *in situ*) e atipia epitelial plana, entre outros.

X. Bibliografia

Abreu-e-Lima MC, Gobbi H, Giannotti Filho, Alvarenga M. Lesões benignas não neoplásicas e neoplasias da mama. In: Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M, Neto RA (eds.). Manual de padronização de laudos histopatológicos/Sociedade Brasileira de Patologia. 3. ed. São Paulo: Reichmann & Autores, 2005.

Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Ann Oncol 26(7):1280-91, 2015.

Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al. A dedicated structured data set for reporting of invasive carcinoma of the breast in the setting of neoadjuvant therapy: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Histopathology 84(7):1111-1129, 2024.

College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast. Version: 4.10.0.0. Protocol Posting Date: June 2024. Acessed 11/11/2024.

Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, *et al*; International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Semin Cancer Biol 52(Pt 2):16-25, 2018.

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. Ecancermedicalscience 31(9):518, 2015.

Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB. Breast Cancer – Major changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 67:290-303, 2017.

Giuliano, A.E., Edge, S.B. & Hortobagyi, G.N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol 25: 1783-1785, 2018.

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, *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.

International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. https://www.tilsinbreastcancer.org/. Acesso em 16/08/2021.

Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL et al; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 133:1515-38, 2009.

Sahoo S, Lester SC. Pathology of Breast Carcinomas After Neoadjuvant Chemotherapy: An Overview with Recommendations on Specimen Processing and Reporting. Arch Pathol Lab Med 133 (4):633-642, 2015.

Sahoo S, Krings G, Chen YY, Carter JM, Chen B et al; Standardizing Pathologic Evaluation of Breast Carcinoma After Neoadjuvant Chemotherapy. Arch Pathol Lab Med 147 (5):591-603, 2022.

Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast. 3ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2017.

Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 25 (28):4414-22, 2007.

Symmans WF, Wei C, Gould R et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated with Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. Clin Oncol 35:1049-1060, 2017.

Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. Lancet Oncol 23 (1):149-160, 2022.

Weiss A, Chavez-Macgregor M, Lichtenstein DY *et al*. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared with the Anatomic Stage in Breast Cancer. JAMA Oncol 4(2):203-9, 2018.

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.

World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan. https://gco.iarc.fr/. Acesso em 11/11/2024.

CAPÍTULO 19

NEOPLASIAS MESENQUIMAIS E BIFÁSICAS (EPITELIAL-MESENQUIMAL) UTERINAS

Autor: Leonardo Lordello

Códigos de topografia (CID-10):

C53.8 Lesão invasiva do colo do útero

C53.9 Colo do útero, não especificado

C54 Neoplasia maligna do corpo do útero

C54.0 Istmo do útero

C54.1 Endométrio

C54.2 Miométrio

C54.3 Fundo do útero

C54.8 Lesão invasiva do corpo do útero

C54.9 Corpo do útero, não especificado

C55 Neoplasia maligna do útero, porção não especificada

Introdução

As neoplasias mesenquimais uterinas possuem grande variedade morfológica, refletindo a diversidade quanto às suas células de origem, o que leva a muitos desafios na rotina da patologia diagnóstica. De maneira geral, essas neoplasias podem apresentar comportamento biológico benigno, indeterminado ou maligno de acordo com critérios diagnósticos específicos para cada tipo histológico. Nos últimos anos, novos critérios morfológicos e moleculares levaram à reclassificação de alguns desses tipos histológicos, permitindo melhor distinção quanto ao comportamento biológico, bem como prognóstico das neoplasias mesenquimais uterinas.

1. **Informação clínica**

História prévia de câncer, realização de procedimento cirúrgico ginecológico, terapia de reposição hormonal, uso de anticoncepcionais, moduladores ou bloqueadores hormonais.

1. Procedimento cirúrgico

( ) Biópsia endometrial

( ) Curetagem uterina

– Nodulectomia

( ) Cirúrgica/laparoscópica

( ) Ressecção por morcelador

– Histerectomia:

( ) subtotal (supracervical) simples

( ) total simples

( ) total com salpingo-ooforectomia

( ) Unilateral (especificar): _____

( ) Bilateral

( ) radical

( ) Outro (especificar): _____

☐ **Integridade do espécime**

( ) Intacto

( ) Previamente seccionado

( ) Fragmentado/Morcelado (indicar se utilização de morcelador)

1. Exame macroscópico

Útero:

( ) Dimensões do útero: _____ x _____ x _____cm

( ) Peso do útero: _____ g

Tumor:

– Localização do nódulo tumoral:

( ) Cérvice

( ) Segmento uterino inferior (istmo)

( ) Corpo

( ) Submucoso (maior componente abaulando endométrio)

( ) Intramural (maior componente ocupando miométrio)

( ) Subseroso (maior componente abaulando a serosa)

( ) Outro (especificar): _____

( ) Dimensões do nódulo tumoral: _____ x _____ x _____cm

( ) Dimensões do nódulo tumoral não podem ser definidas

1. Exame microscópico

A- Classificação das neoplasias mesenquimais do útero:

☐ Neoplasias com diferenciação muscular lisa predominante

1.1 Benigno

1.1.1 Leiomioma, SOE

1.1.1.1 Leiomioma tipo usual

1.1.1.1 Leiomioma celular

1.1.1.2 Leiomioma mitoticamente ativo

1.1.1.3 Leiomioma hidrópico

1.1.1.4 Leiomioma apoplético

1.1.1.5 Leiomioma epitelioide

1.1.1.6 Leiomioma com núcleos bizarros

1.1.1.7 Leiomioma com deficiência de fumarato-hidratase

1.1.1.8 Lipoleiomioma

1.1.1.9 Leiomioma com elementos heterólogos

1.1.1.10 Leiomioma dissecante cotiledonoide

1.1.1.11 Leiomiomatose difusa

1.1.2 Leiomiomatose intravenosa

1.2 Potencial maligno incerto

1.2.1 Tumor muscular liso de potencial maligno incerto (STUMP, do inglês *Smooth muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential of the uterus)*, SOE

1.2.1.1 Tumor muscular liso de potencial maligno incerto (STUMP) fusiforme

1.2.1.2 Tumor muscular liso de potencial maligno incerto (STUMP) epitelioide

1.2.1.3 Tumor muscular liso de potencial maligno incerto (STUMP) mixoide

1.3 Maligno

1.3.1 Leiomiossarcoma, SOE

1.3.1.1 Leiomiossarcoma fusiforme

1.3.1.2 Leiomiossarcoma epitelioide

1.3.1.3 Leiomiossarcoma mixoide

☐ Neoplasias com diferenciação do estroma endometrial predominante

2.1 Benigno

2.1.1 Nódulo do estroma endometrial

2.2 Maligno

2.2.1 Sarcoma do estroma endometrial de baixo grau

2.2.1.1 *JAZF1-JJAZ1* – t(7;17)

2.2.1.2 Rearranjo *PHF1*

2.2.1.3 Outros rearranjos (especificar): _____

2.2.2 Sarcoma do estroma endometrial de alto grau

2.2.2.1 *YWHAE-NUTM2* – t(10;17)

2.2.2.2 *ZC3H7B-BCOR* – t(X;22)

- ☐ Duplicações internas em tandem de *BCOR*
- ☐ Outros rearranjos (especificar): _____

- ☐ Neoplasias sem diferenciação celular específica
  - ☐ *Maligno*

3.1.1 Sarcoma uterino indiferenciado

- ☐ Neoplasias com diferenciação celular ambígua/incerta

4.1 Benigno

4.1.1 PEComa benigno

4.1.2 Angiomiolipoma

4.1.3 Linfangioleiomiomatose

4.2 Potencial maligno incerto

4.2.1 Tumor uterino semelhante a tumor do cordão sexual ovariano (UTROSCT, do inglês *Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor*)

4.2.2 Tumor miofibroblástico inflamatório[1]

4.2.3 Neoplasia fusocelular com rearranjo de NTRK[2]

4.2.4 Tumor fibroso solitário

4.3 Maligno

4.3.1 PEComa maligno

4.3.2 Sarcoma alveolar de partes moles

4.3.3 Sarcoma uterino com deficiência de SMARCA4[3]

4.3.4 Sarcoma uterino com fusão *COL1A1-PDGFB*

4.3.5 Outros (especificar): _____

- ☐ Neoplasias com diferenciação celular específica, incomuns em topografia uterina

5.1 Benigno

5.1.1 Tumor adenomatoide

5.1.2 Lipoma

5.1.3 Osteocondroma

5.1.4 Hemangioma

5.1.5 Outros (especificar): _____

5.2 Maligno

5.2.1 Rabdomiossarcoma

5.2.1.1 Rabdomiossarcoma embrionário

5.2.1.2 Rabdomiossarcoma pleomórfico

5.2.1.3 Rabdomiossarcoma alveolar

5.2.2 Lipossarcoma

5.2.3 Condrossarcoma

5.2.4 Osteossarcoma

5.2.5 Angiossarcoma

5.2.6 Outros (especificar): _____

B- Classificação das neoplasias bifásicas (epitelial-mesenquimal) do útero:

☐ Neoplasias bifásicas com componente epitelial e mesenquimal benignos

1.1 Benigno

1.1.1 Adenomioma, SOE

1.1.1.1 Adenomioma tipo endocervical

1.1.1.2 Adenomioma tipo mesonéfrico

1.1.1.3 Adenomioma tipo endometrial

1.1.2 Adenomioma polipoide atípico

☐ Neoplasias bifásicas com componente epitelial benigno e mesenquimal maligno

2.1 Maligno

2.1.1 Adenossarcoma, SOE

2.1.2 Adenossarcoma com supercrescimento estromal

1. Contagem mitótica

_____/10 campos de grande aumento (0,55 mm de diâmetro ou 0,24 mm^2 de área)

Nota: Fundamental para leiomiossarcomas e PEComas uterinos; fortemente recomendado para todos os demais sarcomas uterinos.

VII. Grau histológico

( ) Não se aplica

( ) Baixo grau

( ) Alto grau

( ) Não pode ser avaliado

VIII. Extensão da neoplasia

Invasão miometrial:

( ) Não se aplica

( ) Não detectada

– Presente:

( ) Inferior a 50% da espessura endometrial

( ) Igual ou superior a 50% da espessura endometrial

– Espessura miometrial: _____ mm

– Profundidade de infiltração miometrial: _____ mm

( ) Extensão da invasão não pode ser avaliada (especificar motivo): _____

Envolvimento de outros órgãos ou tecidos pélvicos/abdominais:

Serosa uterina:

( ) Não se aplica

( ) Não detectado

( ) Presente

Vagina:

( ) Não se aplica

( ) Não detectado

( ) Presente

( ) Não pode ser avaliado

Paramétrio:

( ) Não pode ser avaliado

( ) Não detectado

– Presente:

( ) Bilateral ( ) Direito ( ) Esquerdo ( ) Lateralidade não pode ser definida

Ovário:

( ) Não pode ser avaliado

( ) Não detectado

– Presente:

( ) Bilateral ( ) Direito ( ) Esquerdo ( ) Lateralidade não pode ser definida

Tuba uterina:

( ) Não pode ser avaliado

( ) Não detectado

– Presente:

( ) Bilateral ( ) Direito ( ) Esquerdo ( ) Lateralidade não pode ser definida

Omento:

( ) Não se aplica

( ) Não detectado

( ) Presente

Peritôneo:

( ) Não se aplica

( ) Não detectado

( ) Presente (especificar topografia): _____

Nota: Incluir avaliação de lavado peritoneal/líquido ascítico, caso recebido.

1. **Invasão linfovascular**

( ) Não detectada

( ) Indeterminada (especificar motivo): _____

( ) Presente

1. **Margens cirúrgicas:**

Parametrial:

( ) Não pode ser avaliada

( ) Livre de neoplasia

– Comprometida pela neoplasia:

( ) Direita ( ) Esquerda ( ) Bilateral ( ) Lateralidade não pode ser definida

Cervical:

( ) Não pode ser avaliada

( ) Livre de neoplasia

( ) Comprometida pela neoplasia

Vaginal:

( ) Não pode ser avaliada

( ) Livre de neoplasia

( ) Comprometida pela neoplasia

1. Envolvimento de linfonodos loco-regionais

Linfonodo(s) pélvico(s):

( ) Não pode ser avaliado (especificar motivo): _____

( ) Ausência de linfonodo no material recebido

– Número de linfonodos examinados: _____

– Número de linfonodos comprometidos por neoplasia: _____

– Maior dimensão do maior depósito neoplásico: _____ mm

Linfonodo(s) paraórtico(s):

( ) Não pode ser avaliado (especificar motivo): _____

( ) Ausência de linfonodo no material recebido

– Número de linfonodos examinados: _____

– Número de linfonodos comprometidos por neoplasia: _____

– Maior dimensão do maior depósito neoplásico: _____ mm

XII. Estadiamento para neoplasias malignas uterinas (leiomiossarcoma, sarcomas do estroma endometrial e adenossarcoma)

Sistema de Estadiamento FIGO (FIGO, 2018)

Leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial

I Tumor limitado ao útero

IA Menor que 5,0 cm

IB Maior que 5,0 cm

II Tumor estende-se para além o útero, dentro da pelve

IIA Envolvimento anexial

IIB Envolvimento de outros tecidos pélvicos

III Tumor invade tecidos abdominais (não apenas projetando-se para o abdômen)

IIIA Uma topografia

IIIB Mais de uma topografia

IIIC Metástase para linfonodo(s) pélvico(s) e/ou paraórtico(s)

IV Tumor invade bexiga e/ou reto e/ou metástase à distância

IVA Tumor invade bexiga e/ou reto

IVB Metástase à distância

Adenosarcomas

I Tumor limitado ao útero

IA Tumor limitado ao endométrio ou à endocérvice, sem infiltração miometrial

IB Invasão igual ou inferior à metade da espessura miometrial

IC Invasão superior à metade da espessura miometrial

II Tumor estende-se para a pelve

IIA Envolvimento anexial

IIB Tumor estende-se para tecido pélvico extra-uterino

III Tumor invade tecidos abdominais (não apenas projetando-se para o abdômen)

IIIA Uma topografia

IIIB Mais de uma topografia

IIIC Metátase para linfonodo(s) pélvico(s) e/ou paraórtico(s)

IV Tumor invade a bexiga e/ou reto e/ou metástase à distância

IVA Tumor invade a bexiga e/ou reto

IVB Metástase à distância

Nota: Tumores simultâneos no corpo uterino e no ovário ou pelve em associação com endometriose ovariana/pélvica devem ser classificadas como tumores primários independentes.

Sistema de Estadiamento TNM (AJCC/UICC, 8ª edição, 2016)

Descritores do TNM (apenas se aplicável; incluir todos que se aplicam)

m – múltiplos tumores primários

r – recorrente

y – pós-tratamento

Tumor primário (pT) – Leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial

pTX Tumor primário não pode ser avaliado

pT0 Ausência de evidências de tumor primário

pT1 Tumor confinado ao útero

pT1a Tumor igual a ou menor que 5,0 cm no maior eixo

pT1b Tumor maior que 5,0 cm no maior eixo

pT2 Tumor estende-se para além do útero, mas dentro da pelve

pT2a Tumor envolve anexo(s)

pT2b Tumor envolve outros tecidos pélvicos

pT3 Tumor infiltra tecidos abdominais (não apenas se projeta para cavidade abdominal)

pT3a Tumor infiltra tecidos abdominais em uma topografia

pT3b Tumor infiltra tecidos abdominais em mais de uma topografia

pT4 Tumor invade bexiga e/ou reto

Tumor primário (pT) – Adenossarcoma

pTX Tumor primário não pode ser avaliado

pT0 Ausência de evidências de tumor primário

pT1 Tumor limitado ao útero

pT1a Tumor limitado ao endométrio ou à endocérvice

pT1b Tumor invade < 50% do miométrio

pT1c Tumor invade ≥ 50% do miométrio

pT2 Tumor estende-se para além do útero, mas dentro da pelve

pT2a Tumor envolve anexo(s)

pT2b Tumor envolve outros tecidos pélvicos

pT3 Tumor infiltra tecidos abdominais (não apenas se projeta para cavidade abdominal)

pT3a Tumor infiltra tecidos abdominais em uma topografia

pT3b Tumor infiltra tecidos abdominais em mais de uma topografia

pT4 Tumor invade bexiga e/ou reto

Linfonodos regionais (pN) – Todos os sarcomas uterinos

pNX Linfonodos regionais não podem ser avaliados

pN0 Ausência de metástase em linfonodo(s) regional(is)

pN0(i+) Células tumorais isoladas em linfonodo(s) regional (is) ≤ 0,2 mm

pN1 Metástase para linfonodo(s) regional(is)

Metástase à distância (pM) – Todos os sarcomas uterinos

pM0 Ausência de metástase

pM1 Metástase à distância (exclui-se anexos, tecidos pélvicos ou abdominais)

Correspondência entre os sistemas de estadiamento FIGO e TNM

Leiomiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial

Estádio I:	pT1	pN0	pM0
Estádio IA:	pT1a	pN0	pM0
Estádio IB:	pT1b	pN0	pM0
Estádio II:	pT2	pN0	pM0
Estádio IIIA:	pT3a	pN0	pM0
Estádio IIIB:	pT3b	pN0	pM0
Estádio IIIC:	pT1 – 3	pN1	pM0
Estádio IVA:	pT4	qualquer pN	M0
Estádio IVB:	qualquer pT	qualquer pN	M1

Adenossarcoma

Estádio I:	pT1	pN0	pM0
Estádio IA:	pT1a	pN0	pM0
Estádio IB:	pT1b	pN0	pM0
Estádio IC:	pT1c	pN0	pM0
Estádio II:	pT2	pN0	pM0
Estádio IIIA:	pT3a	pN0	pM0
Estádio IIIB:	pT3b	pN0	pM0
Estádio IIIC:	pT1 – 3	pN1	pM0
Estádio IVA:	pT4	qualquer pN	pM0
Estádio IVB:	qualquer pT	qualquer pN	pM1

XIII. Exame intra-operatório

( ) Não realizado

– Realizado

( ) Avaliação citológica

( ) Avaliação histológica

– Resultado

( ) Benigno

( ) Maligno

( ) Aguardar parafina

XIV. Diagnóstico final

Patologista responsável: _____

Assinatura: _____

CRM: _____ Data: _____/_____/_____

1. **Comentários gerais**
2. Carcinossarcomas (tumores müllerianos mistos malignos) não são mais classificados juntamente com as neoplasias mesenquimais ou bifásicas (epitelial-mesenquimal) uterinas, uma vez que os mesmos passaram a ser considerados verdadeiros exemplos do conceito de transição epitélio-mesênquima, no qual dois componentes tumorais são geneticamente relacionados entre si, normalmente representando um processo de desdiferenciação/transdiferenciação do componente epitelial, que adquire fenótipo mesenquimal. Por conta disso, carcinossarcomas passaram a ser classificados mais apropriadamente juntamente com as demais neoplasias epiteliais do útero.
3. Neoplasias com diferenciação muscular lisa compreendem a grande maioria das neoplasias mesenquimais do útero, seja com comportamento benigno ou maligno. Enquanto os leiomiomas representam a neoplasia mais comum não apenas do útero, mas de todo trato genital feminino, os leiomiossarcomas correspondem à mais frequente das neoplasias mesenquimais malignas diagnosticadas no útero, correspondendo a cerca de 40 a 50% de todos os sarcomas uterinos. Entretanto, faz-se necessário ressaltar que as neoplasias mesenquimais malignas perfazem 3-7% de todas as neoplasias malignas uterinas.
4. Leiomiomas são frequentemente encontrados na avaliação macroscópica do útero. Normalmente, costumam apresentar coloração esbranquiçada ou castanho-esbranquiçada, com aspecto fasciculado e consistência firme, sem cápsula evidente. A quantidade dos nódulos, bem como localização e dimensão dos mesmos, deve ser informada do laudo anatomopatológico. A representação microscópica dos nódulos deve ser feita de maneira sistemática para todos maiores de 5,0 cm ou que apresentem aspecto macroscópico distinto do habitual, devendo a representação histopatológica corresponder a uma secção para cada centímetro do maior eixo do tumor, tendo em vista diagnóstico diferencial com outras neoplasias mesenquimais uterinas, principalmente aquelas que possam apresentar comportamento biológico maligno. Ressalta-se que apenas cerca de 25% dos leioimiossarcomas uterinos apresentam maior eixo maior que 5,0cm. Ainda, recomenda-se incluir no mapa descritivos das secções enviadas quais foram os leiomiomas representados, através de desenho esquemático, se possível. Desta maneira, caso alterações microscópicas relevantes sejam identificadas, torna-se possível realizar representação mais ampla do nódulo, caso necessário.
5. Durante a avaliação macroscópica das neoplasias mesenquimais uterinas, áreas de coloração e consistências diferentes devem ser representadas para a avaliação microscópica, assim como seus limites com o endométrio e miométrio adjacente (quando possível). Para casos suspeitos para malignidade, a representação histopatológica deve corresponder a um ou dois blocos para cada centímetro do maior eixo do tumor. Além disso, ressalta-se que secções adicionais devem ser consideradas nos casos com padrões mixoide ou epitelioide, assim como nos casos cujo diagnóstico corresponde a neoplasias com potencial de malignidade incerto.
6. O exame microscópico das neoplasias musculares lisas uterinas deve considerar os seguintes aspectos: 1) celularidade, tipo e organização celular; 2) pesquisa de atipia nuclear; 3) presença de áreas de necrose, especificamente tentando identificar qual o padrão de necrose presente; 4) contagem mitótica por 10 campos de grande aumento; 5) bordas/margens da neoplasia e sua relação com o tecido circunjacente; 6).

7. O diagnóstico diferencial entre leiomioma hipercelular e nódulo do estroma endometrial pode ser difícil à avaliação microscópica, sendo útil o estudo imuno-histoquímico. Apesar de haver maior frequência de expressão de CD10 em nódulos do estroma endometrial, assim como de marcadores de músculo liso (h-caldemon, desmina, calponina, actina de músculo liso e actina músculo específica) em leiomiomas celulares, esses marcadores podem ser encontrados em menor frequência em ambas as entidades. Assim, torna-se importante lembrar que não se deve basear o diagnóstico em apenas um anticorpo, mas em um painel imuno-histoquímico para a definição da histogênese dessas neoplasias. A expressão de h-caldesmon apresenta maior especificidade para o diagnóstico de leiomioma celular, sendo tal especificidade ainda maior quando na presença de positividade para outros marcadores de músculo liso ou negatividade para CD10.
8. A distinção entre neoplasias com diferenciação muscular lisa de comportamento benigno e maligno é estabelecida pela avaliação de três aspectos histopatológicos: atipia citológica, necrose de células tumorais e atividade mitótica. Pleomorfismo nuclear, cariomegalia, irregularidade da membrana nuclear, hipercromatismo e nucléolo proeminente, observados no menor aumento microscópico, são indicadores de atipia citológica significativa. A atipia deve ser classificada como focal ou difusa, assim como graduada como discreta, moderada ou intensa. A necrose de células tumorais ou necrose tumoral coagulativa deve ser diferenciada de necrose do tipo infarto, sendo definida como uma transição abrupta entre tumor viável e necrótico, sem a interposição de uma zona de tecido de granulação ou colágeno hialinizado, geralmente caracterizada pela presença de células tumorais em topografia perivascular. No entanto, apesar de critérios morfológicos bem definidos, a distinção entre necrose de células tumorais e necrose do tipo infarto permanece sujeita a uma significativa variação interobservador, mesmo entre especialistas em patologia ginecológica. A contagem mitótica por 10 campos de grande aumento deve ser realizada na área ou lâmina em que as mitoses são mais frequentemente observadas. Iniciar a contagem em um campo que já contenha figura(s) de mitose e contar pelo menos 4 grupos de 10 CGA. O índice final deve ser representado pelo grupo de 10 CGA com maior número de mitoses e não pela média. Somente figuras de mitoses evidentes, com cromatina filamentosa estendendo-se de densa massa central de cromossomos, em células com citoplasma evidente e ausência de membrana nuclear devem ser consideradas como mitoses verdadeiras, uma vez que células com núcleos bizarros ou em apoptose podem apresentar cariorrexe, assemelhando-se bastante à imagem das figuras de mitose. Em virtude de linfócitos, mastócitos, núcleos amassados, células degeneradas e hematoxilina precipitada mimetizarem mitoses, alguns autores sugerem a utilização de técnicas imuno-histoquímicas para marcadores de mitoses como PHH3 e MPM-2, no sentido de aumentar a reprodutibilidade interobservador na avaliação do índice mitótico. Entretanto, ressalta-se que a contagem mitótica obtida quando tais marcadores são utilizados costuma ser 1,5 a 2,0 vezes maior que a contagem mitótica habitualmente no apenas através da coloração de hematoxilina e eosina. Assim, a contagem mitótica superior a 20 mitoses / 10 campos de grande aumento parece ser um ponto de corte mais confiável para a classificação de leiomiossarcomas, quando esses marcadores são utilizados.
9. Os critérios de malignidade das neoplasias com diferenciação muscular lisa do útero variam dependendo do subtipo da neoplasia. Para leiomiossarcomas de células fusiformes (convencionais), o diagnóstico é feito na presença de dois ou mais dos seguintes critérios morfológicos: atipia citológica moderada a severa, necrose de células tumorais e contagem mitótica igual ou superior a 10 mitoses/10 campos de grande aumento de 0,55 mm de diâmetro ou 0,24 mm^2 de área, sendo igual ou superior a 4 mitoses/mm^2. Para leiomiossarcomas epitelioides, que apresentam mais de 50% de morfologia epitelioide, o diagnóstico é feito na presença de um ou mais dos seguintes critérios morfológicos: atipia citológica moderada a severa, necrose de células tumorais e contagem mitótica igual ou superior a 4 mitoses/10 campos de grande aumento de 0,55 mm de diâmetro ou 0,24 mm^2 de área, sendo igual ou superior a 1,6 mitoses/mm^2. Para leiomiossarcomas mixoides, que apresentam mais de 50% de morfologia mixoide, o diagnóstico é feito na presença de um ou mais dos seguintes critérios morfológicos: atipia citológica moderada a severa, necrose de células tumorais, bordas infiltrativas ou margens irregulares e contagem mitótica superior a 1 mitose/10 campos de grande aumento de 0,55 mm de diâmetro ou 0,24 mm^2 de área, sendo superior a 0,4 mitoses/mm^2. Nos casos de leiomiossarcoma epitelioide e mixoide, o envio de um maior número de secções pode ser útil para definição diagnóstica mais precisa, uma vez que a necrose ou mesmo a atipia citológica pode ocorrer de maneira focal. No caso de leiomiossarcoma epitelioide, faz-se relevante considerar diferencial com alteração pseudoepitelioide, por vezes, encontrada em leiomiomas apopléticos, com alterações vasculares.
10. O diagnóstico de STUMP de células fusiformes (convencional) deve ser feito com cautela, tendo em vista que esses casos mostram características morfológicas que ultrapassam os critérios para diagnóstico de leiomioma, aqui incluídas suas variantes, mas que não são suficientes para um diagnóstico conclusivo de leiomiossarcoma, ainda que um comportamento maligno seja observado numa minoria de casos. Trata-se de um grupo heterogêneo de neoplasias do ponto de vista morfológico e genético, possivelmente refletindo uma mistura de casos de leiomiomas, leiomiossarcomas e, eventualmente, outros sarcomas uterinos de baixo grau, com diferenciação muscular. Por esse motivo, todo esforço deve ser feito para melhor distinção diagnóstica, incluindo-se ampla amostragem do tumor e avaliação imuno-histoquímica. Ressalta-se que esta é uma área de desafio diagnóstico, devendo a decisão final ser contextualizada para cada paciente, uma vez que a

localização da neoplasia, uso de bloqueadores hormonais e procedimentos cirúrgicos prévios podem interferir no aspecto morfológico e, consequentemente, no diagnóstico final. De maneira geral, o diagnóstico de STUMP de células fusiformes é feito quando na presença de um dos critérios já discutidos para leiomiossarcoma, na ausência dos demais. Além disso, deve-se levar em consideração outros aspectos como a presença de feixes longos entrecruzados, bordas infiltrativas no miométrio adjacente e presença de invasão vascular. Apesar da classificação da OMS de 2020 reconhecer as categorias de STUMP epitelioide e mixoide, os critérios diagnósticos não são claros, sendo possivelmente ainda mais difícil de serem reproduzidos. Essas neoplasias devem mais provavelmente corresponder a leiomiomas ou, mais provavelmente, leiomiossarcomas epitelioides ou mixoides.

11. Os leiomiossarcomas uterinos diagnosticados com base nos critérios comentados anteriormente são todos de alto grau. Apesar de alguns autores terem observado alguns casos de leiomiossarcomas com evolução menos agressiva, ressalta-se que parte desses casos quando revistos retrospectivamente correspondiam a outras entidades, como leiomiossarcoma mixoide e sarcoma do estroma endometrial com diferenciação muscular lisa. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de outras entidades pouco ou não conhecidas àquela época, como sarcoma endometrial de alto grau com alteração de *BCOR* e tumor miofibroblástico inflamatório. Por mais que leiomiossarcomas uterinos de baixo grau possam existir, esta entidade ainda não é reconhecida pela OMS, devendo este diagnóstico ser realizado com cautela, idealmente acompanhado da opinião de um especialista na área.

12. Até o presente momento, o estadiamento da neoplasia parece ser o único indicador prognóstico significativo em pacientes com leiomiossarcoma uterino. Um nomograma com boa acurácia prognóstica e previsão individualizada da sobrevida global, já tendo passado por validação externa, inclui avaliação de idade da paciente, maior eixo do tumor, grau histológico, envolvimento do colo uterino, metástases loco-regionais e à distância e índice mitótico foi proposto em 2012 (https://www.mskcc.org/nomograms/uterine/post_op). Entretanto, poucos serviços fazem uso de tal nomograma desde então.

13. Desmina, h-caldesmon, calponina, actina de músculo liso, actina músculo específica e HDAC8 são marcadores imuno-histoquímicos positivos em leiomiossarcomas uterinos. No entanto, a expressão desses marcadores pode estar diminuída ou ausente nos subtipos mixoide e epitelioide. Ressalta-se que a actina de músculo liso é o marcador imuno-histoquímico mais frequentemente observado em leiomiossarcomas mixoides em comparação a outros marcadores de músculo liso, havendo positividade para CD10 em cerca de dois terços dos casos. Por sua vez, expressão de citoqueratinas ou EMA pode ocorrer em leiomiossarcomas, sobretudo de maneira focal ou mais difusamente na variante epitelioide. Além disso, esses casos apresentam positividade para azul de alcian. Os leiomiossarcomas do útero frequentemente são positivos para receptores de estrógeno e progesterona em mais de 60% dos casos. A positividade para receptor de estrógeno pode ser utilizada para suportar uma origem ginecológica neste tipo de neoplasia. Podem exibir também positividade nuclear e/ou citoplasmática forte e difusa para p16, mas essa positividade é também observada em muitos casos de leiomiomas com núcleos bizarros e menos frequentemente em casos de tumores de músculo liso de potencial maligno incerto (STUMP). A expressão de p53 tem sido observada em leiomiossarcomas e muito menos frequentemente em casos de leiomioma com núcleos bizarros e de STUMP. Elevado índice de proliferação celular pelo Ki-67 tem sido observado em leiomiossarcomas (>20%), em contraste com os leiomiomas convencionais. No entanto, leiomiomas com núcleos bizarros e leiomiomas mitoticamente ativos podem exibir elevado índice de proliferação celular, sobretudo em áreas adjacentes a focos de necrose. Dentre outros marcadores diferencialmente observados em leiomiossarcomas, destacam-se positividade para TOP2a, assim como negatividade para ATRX, sendo esta associada ao alongamento alternativo de telômeros. Até o presente momento não existe um marcador imuno-histoquímico confiável que faça a distinção entre leiomioma e leiomiossarcoma com origem em topografia uterina.

14. A identificação de rearranjo de *PLAG1* parece estar relacionada com a morfologia mixoide observa em leiomiossarcomas. Do ponto de vista genômico, nos últimos anos tem sido demonstrado que a classificação utilizando o índice genômico com ponto de corte de 10 é capaz de distinguir lesões de comportamento benigno (< 10) das com comportamento maligno (> 10), sendo útil na melhor classificação de STUMP. Além disso, ganho de 5p é um evento genômico que parece predizer pior sobrevida global em pacientes com leiomiossarcomas uterinos. Em pacientes com leiomiossarcomas em estágio I, ganho de 5p ou 17p, perda do cromossomo 13 e índice genômico superior a 35 são fatores associados a pior prognóstico, estando associados a menor sobrevida global.

15. O diagnóstico diferencial entre nódulo do estroma endometrial e sarcoma do estroma endometrial de baixo grau é quase impossível de ser feito em material de curetagem uterina. Diante de um tumor com características de tumor do estroma endometrial, considerar os limites com o miométrio circunjacente e a presença de permeação vascular para o diagnóstico diferencial entre o nódulo do estroma endometrial e o sarcoma do estroma endometrial de baixo grau. No nódulo do estroma endometrial, podem ser encontradas pequenas ilhas de tecido neoplásico fora da massa principal, junto ao miométrio circunjacente. Essas ilhas não podem distar mais do que 3 mm da massa tumoral principal, nem ultrapassar um total de 3 focos. A presença de infiltração de tecido neoplásico, além dessa distância ou numa quantidade de focos superior

ao esperado, assim como presença de permeação vascular fora da massa principal, é diagnóstica de sarcoma do estroma endometrial de baixo grau. Ressalta-se que, apesar da tentativa de identificação de tumores do estroma endometrial com infiltração limitada, as evidências até o momento favorecem que tais tumores devam ser considerados como potencialmente malignos, com capacidade de metástase à distância tardiamente, mesmo após 10 anos, sendo melhor classificados, portanto, como sarcomas do estroma endometrial de baixo grau com infiltração limitada. O índice mitótico não tem nenhum significado no diagnóstico diferencial entre essas entidades.

16. Neoplasias com diferenciação em estroma endometrial representam o segundo grupo mais comum de neoplasias mesenquimais uterinas, ocorrendo em mulheres em idade reprodutiva e pós-menopausa. Segundo a classificação mais recente da OMS, as neoplasias deste grupo são categorizadas como: nódulo do estroma endometrial, sarcoma do estroma endometrial de baixo grau e sarcoma do estroma endometrial de alto grau. O sarcoma uterino indiferenciado foi recentemente separado deste grupo de neoplasias, uma vez que muitos dos casos com células uniformes, anteriormente assim classificados, correspondiam a sarcomas do estroma endometrial de alto grau, que foram mais adequadamente reclassificados desta forma através do auxílio de técnicas moleculares. Atualmente, sarcomas uterinos indiferenciados correspondem a um grupo de neoplasias sem diferenciação específica, comprovada através de extenso painel imuno-histoquímico, idealmente sem presença de translocações associadas a sarcomas específicos.

17. Nódulos do estroma endometrial e sarcomas do estroma endometrial de baixo grau são constituídos por células monótonas ovoides a fusiformes em meio à uma delicada rede arteriolar, lembrando o estroma endometrial na sua fase proliferativa. A presença de infiltração miometrial e/ou vascular distingue o sarcoma do estroma endometrial de baixo grau do nódulo do estroma endometrial, sua contraparte benigna. Ambos podem apresentar variantes histopatológicas com diferenciação muscular lisa, muscular esquelética, glandular, em cordão sexual e adipocítica, presença de macrófagos espumosos ou estruturas pseudopapilares, alterações estromais, como aspecto fibroso, colagênico, mixoide ou fibromixoide, além de alterações citológicas, que incluem aspecto rabdoide, epitelioide, eosinofílico, células claras, granulares, bizarras, espumosas ou gigantes do tipo osteoclasto.

18. Invasão linfovascular possui valor prognóstico em sarcomas uterinos. Contudo, tal definição pode ser difícil em alguns casos em virtude de artefatos de esmagamento ou fixação subótima. Nesses casos, sugere-se considerar que a infiltração linfovascular não pode ser avaliada. Entretanto, quando não for possível definição se as células presentes no interior dos vasos linfáticos ou sanguíneos correspondem a êmbolos verdadeiros ou apenas a células deslocadas por manipulação, sugere-se considerar a infiltração linfovascular como indeterminada. Ressalta-se que, ainda, que o significado da infiltração linfovascular pode ser distinto em se tratando de sarcomas do estroma endometrial de baixo em comparação a outros sarcomas uterinos de alto grau. Nos sarcomas endometriais de baixo grau, os focos tumorais intravasculares geralmente apresentam morfologia similar e comunicação direta com a tumoração primária, representando mais provavelmente uma invasão vascular direta. Diferentemente, os focos intravasculares de sarcomas uterinos de alto grau mostram células pouco coesas. Isso pode explicar porque o prognóstico da infiltração linfovascular não é tão pior nos casos de sarcoma do estroma endometrial de baixo grau como em sarcomas uterinos de alto grau.

19. Do ponto de vista molecular, cerca de 60% dos sarcomas do estroma endometrial apresentam translocação t(7;17)(p15;q21), resultando na fusão entre os genes *JAZF1/JJAZ1*. Entretanto, esta translocação pode ser identificada em nódulos do estroma endometrial, não conferindo comportamento maligno ao mesmo, sendo necessária, portanto, distinção morfológica com relação ao sarcoma do estroma endometrial de baixo grau com base nos critérios de Tavassoli e Norris. Outras alterações moleculares podem ser encontradas em sarcomas do estroma endometrial de baixo grau, incluindo rearranjo do *PHF1*, que está associado à diferenciação muscular lisa ou à presença de elementos do cordão sexual. Ressalta-se nos casos com aspecto morfológico de sarcoma do estroma endometrial de baixo grau, sobretudo com padrão fibroblástico ou mixoide, que apresentam elevada atividade mitótica associada à presença de células epitelioides com atipias nucleares de alto grau, representam sarcomas do estroma endometrial de alto grau. Esse casos apresentam mais frequentemente a translocação t(10;17)(q22;p13), que resulta na fusão entre os genes *YWHAE/NUTM2*. Nessas neoplasias, o componente de baixo grau apresenta perfil imuno-histoquímico semelhante aos demais sarcomas do estroma endometrial de baixo grau, com expressão forte e difusa de CD10, receptor de estrógeno e receptor de progesterona, enquanto o componente de alto grau costuma expressar ciclina D1, CD117 e BCOR, com perda de expressão parcial ou total de CD10, receptor de estrógeno e receptor de progesterona. Mais recentemente, alterações do gene *BCOR* foram reportadas em sarcoma do estroma endometrial de alto grau. Mais frequentemente, a translocação t(X;22)(p11;q13), que resulta na fusão dos genes *ZC3H7B/BCOR*, estava associada a sarcomas doe estroma endometrial de alto grau com padrão mixoide, metade dos quais apresentavam placas colagênicas. Além disso, duplicações internas em tandem do *BCOR*, que ocorrem mais frequentemente no éxon 15, próximo da extremidade C-terminal, têm sido reportadas em sarcomas do estroma endometrial de alto grau em pacientes mais jovens. Uma parcela ainda menor de casos de sarcoma do estroma endometrial com atipia nuclear moderada a intensa e elevada contagem mitótica (igual ou superior a 10 mitoses/10 campos de grande aumento) foi recentemente identificada, sem evidências de alterações moleculares envolvendo os genes *YWHAE/NUTM2* ou *BCOR*.

Esses casos foram considerados como transformação de alto grau a partir de sarcomas do estroma endometrial de baixo grau, uma vez que, além de morfologia característica, geralmente com padrão fibroblástico ou mixoide, eventualmente com diferenciação em cordão sexual ou muscular lisa, estavam associados com rearranjo de *JAZF1*, alguns até com fusão associada a *JJAZ1* ou *PHF1*.

20. De acordo com a classificação da OMS de 2020, adenossarcoma é uma neoplasia bifásica, cujo componente epitelial é benigno e o componente mesenquimal é maligno. Morfologicamente, trata-se de uma neoplasia que apresenta crescimento com projeções intraglandulares de aspecto foliáceo, com condensação periglandular de células estromais atípicas, muitas vezes formando aspecto de dilatação cística rígida, com pelo menos uma contagem mitótica de 2 mitoses por 10 campos de grande aumento no componente mesenquimal. Ao menos duas dessas características devem estar presentes de maneira difusa na neoplasia para garantir um diagnóstico mais preciso. A contagem mitótica não infrequentemente pode ser baixa, inferior a 2 mitoses por 10 campos de grande aumento, contudo, na presença das demais características morfológicas, o diagnóstico de adenosarcoma deve ser considerado. Até a classificação da OMS de 2014, casos com contagem mitótica inferior a 2 mitoses por 10 campos de grande aumento poderiam ser considerados como adenofibromas, uma entidade rara, considerada até então como de comportamento benigno. Entretanto, a partir da classificação da OMS de 2020, os adenofibromas, quando não correspondentes a pólipos endocervicais ou endometriais com morfologia não usual (arquitetura foliácea focal ou condensação periglandular de células estromais), passaram a ser considerados como uma variante mais bem diferenciada dentro do espectro do adenossarcoma, em virtude da identificação de casos de recorrência e mesmo metástase à distância.

21. Adenossarcomas possuem um subtipo reconhecido pela classificação da OMS de 2020, que está associado à presença de supercrescimento estromal, quando o componente mesenquimal puro ocupa mais de 25% da neoplasia. Nesses casos, recomenda-se que seja informado qual o padrão do supercrescimento estromal, tendo em vista que tal padrão frequentemente é de alto grau e heterólogo, sendo associado a pior prognóstico. Recentemente, houve uma proposição da classificação do adenosarcoma como baixo e alto grau, em virtude das alterações moleculares associadas à hiperexpressão de p53. Morfologicamente, o componente de alto grau deveria ser identificado usando um aumento de 40x ou através da hiperexpressão imuno-histoquímica de p53. Entretanto, tal classificação não foi ainda reconhecida pela OMS. O perfil imuno-histoquímico dos adenossarcomas é semelhante ao observado nos sarcomas do estroma endometrial de baixo grau (CD10+, WT-1+, RE+, RP+, p53 de padrão selvagem e Ki67 baixo), contudo, esse perfil é diverso nas áreas de supercrescimento estromal, geralmente com perda de expressão de CD10, RE e RP, além de hiperexpressão de p53 e Ki67 elevado. Evidentemente, outros marcadores de diferenciação celular podem ser observados de acordo com o padrão celular presente na área de supercrescimento estromal, como marcadores de diferenciação muscular esquelética (miogenina e myoD1) no componente rabdomioblástico ou inibina e calretinina no componente com diferenciação em cordão sexual.

22. Existem discretas diferenças entre aos estádios IA e IB da FIGO e pT1a e pT1b do TNM no sistema de estadiamento para leiomiossarcomas e sarcomas do estroma endometrial, assim como nos estádios IB e IC da FIGO e pT1b e pT1c do TNM no sistema de estadiamento para adenossarcomas. No primeiro caso, em virtude da omissão da informação quando à melhor classificação de tumores com maior eixo igual a 5,0 cm pela FIGO, sugere-se considerar a classificação do TNM. Por sua vez, no segundo caso, como o racional imposto para a classificação dessa neoplasia é baseado na classificação de carcinomas e carcinossarcomas do útero, sugere-se considerar a classificação do TNM, que coloca a invasão de 50% miométrio como pT1c. Essas sugestões, entretanto, não estão baseadas em evidências, uma vez que tais discrepâncias entre as classificações desses sistemas de estadiamento não foram ainda avaliadas de maneira objetiva pelos grupos diretamente responsáveis pela formulação das mesmas.

23. Do ponto de vista genômico, adenossarcomas apresentam alterações moleculares restritas ao componente mesenquimal, que não parecem envolver o componente epitelial benigno de padrão mülleriano. Amplificação de 8q13, elevado número de cópias de *MYBL1*, fusões envolvendo *NCOA2/3* e mutação de *TP53*, sobretudo nas áreas de supercrescimento estromal, têm sido relatadas, contudo, essas alterações moleculares não são específicas.

24. Tumor miofibroblástico inflamatório é uma neoplasia msenquimal que podem acometer o útero, sendo composta por células fusiformes fibroblásticas e miofibroblásticas, acompanhadas por infiltrado inflamatório. Macroscopicamente podem ser semelhantes a leiomiomas, contudo, podem apresentar-se com aspecto gelatinoso e consistência fibroelástica, frequentemente com margens irregulares. Hemorragia e necrose podem ser observadas em cerca de um terço dos casos. Microscopicamente, três padrões morfológicos podem ser observados: 1) mixoide, caracterizado por áreas hipocelulares, com células em meio a matrix mixoide, lembrando o aspecto de fasciite ou mesmo leiomioma mixoide; 2) fascicular/compato, com áreas celulares organizadas em fascículos que se entrecruzam ou mesmo comumente com

aspecto estoriforme, que pode simular leiomiomas ou ainda sarcoma do estroma endometrial de baixo grau; hialinizado, geralmente associado a densa matriz de colágeno com células fusiformes de permeio. Atipia nuclear geralmente é mínima, assim como figuras de mitose são pouco frequentes. Infiltrado linfoplasmocítico é geralmente encontrado, contudo esse infiltrado varia em intensidade e distribuição, podendo, ainda, apresentar outras células imunes de permeio. Ressalta-se que a positividade para CD10 e marcadores de músculo liso é comum, sendo necessário diagnóstico diferencial com sarcoma do estroma endometrial e leiomiossarcomas, que pode ser facilitado pela identificação de expressão granular de ALK, ainda que esta possa estar presente apenas de maneira focal. A identificação de rearranjo de *ALK* é desejável.

25. Os critérios diagnósticos utilizados para classificação de PEComas do trato genital feminino foram modificados em relação à classificação utilizada para PEComas de outras topografias. A atual proposta de classificação da OMS de 2020 excluiu PEComas de comportamento benigno, uma vez que a maior série de casos envolvendo o trato genital feminino demonstrou presença de recorrência e metástases à distância em alguns desses casos. Dentre esses critérios diagnósticos, encontram-se maior dimensão igual ou superior a 5,0 cm, alto grau nuclear, contagem mitótica superior a 1 mitose/50 mm^2, necrose e invasão vascular. Para o diagnóstico de malignidade, pelo menos 3 desses critérios deveriam estar presentes. Considera-se essencial para o diagnóstico o padrão morfológico de células com citoplasma granular claro a eosinofílico, com vasos delicados circundando grupos celulares, que apresentam expressão de HMB45 ou melan-A em conjunto com pelo menos um marcador muscular. Para os PEComas associados à translocação envolvendo *TFE3*, a imuno-histoquímica geralmente é característica, com positividade difusa para TFE3, HMB45 e catepsina K, associada à expressão focal ou mesmo ausente de melan-A e marcadores de músculo liso. É desejável a confirmação de rearranjo ou fusão do *TFE3* nesses casos.

26. Algumas neoplasias mesenquimais uterinas com diferenciação celular ambígua/incerta foram recentemente identificados com o auxílio de técnicas moleculares, como *next generation sequencing*. Dentre essas, destaca-se a neoplasia de células fusiformes com rearranjo de NTRK, que possui tratamento agnóstico com inibidores de NTRK, tendo considerada como entidade emergente na classificação da OMS de 2020. Poucos casos foram relatados no colo e segmento uterino inferior. Trata-se de um sarcoma de células fusiformes de baixo grau, cuja morfologia é variável, sendo geralmente representada por células fuiformes uniformes com atipia variável, mais frequentemente leve a moderada, além de nucléolos inconspícuos. Nos casos com atipias leve a moderada, expressão de CD34, S100, TRK e ciclina D1 é esperada, contudo, casos com rearranjo de NTRK e atipia severa apresentam perda de expressão de CD34 e mesmo S100. Outros sarcomas uterinos recentemente identificados envolvem alterações nos genes *PDGFR*, *SMARCA4*, *RET*, *NCOA2* e *COL1A1–PDGFB*.

27. Neoplasias mesenquimais com diferenciação muscular esquelética podem ser encontradas de maneira pura (rabdomiossarcoma) ou podem representar um componente heterólogo de outras neoplasias (carcinossarcoma, adenossarcoma e sarcoma do estroma endometrial). Os rabdomiossarcomas primários do útero costumam afetar crianças, frequentemente sendo encontrados sob a forma botrioide (polipoide). Em adultos, esse tipo de neoplasia é ainda mais raro, sendo os subtipos embrionário (≈ 40 anos) e pleomórfico (≈ 60 anos) os mais comuns. Deve-se prestar muita atenção à camada de câmbio nessas neoplasias, uma vez que esse aspecto pode ser visto em adenossarcomas.

XVI. Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lion (França): International Agency for Research on Cancer; 5ª edição, 2020.
2. Nucci MR, Croce S, George S, Howitt BE, Ip PPC, Lee CH, Rabban JT, Soslow R, van der Griend R, Lax SF, McCluggage WG. Uterine Malignant and Potentially Malignant Mesenchymal Tumours Histopathology Reporting Guide. Sidney (Austrália): International Collaboration on Cancer Reporting; 1ª edição, 2021.
3. Krishnamurti UG, Crothers BA. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Sarcoma of the Uterus. United States of America: College of American Pathologists; versão 4.3.0.0, 2021.
4. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). Nova Iorque (Estados Unidos da América): Springer International Publishing/American Joint Commission on Cancer; 8ª edição, 2017.
5. Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. Histopathology 2013; 62(1):124-37.
6. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition).*Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
7. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:51-58.

8. Raut CP, Nucci MR, Wang Q, Manola J, Bertagnolli MM, Demetri GD et al. Predictive value of Figo and AJCC staging systems in patients with uterine leiomyosarcoma. Eur J Cancer 2009; 45(16):2818-24.
9. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitão Jr MM, Soslow RA, Veras E et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. Cancer 2012; 118:660-9
10. Hart WR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. Am J Surg Pathol 1997; 21:252-5.
11. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms: a clinicopathologic study of 213 case. Am J Surg Pathol 1994; 18:535-58.
12. Lim D, Wang WL, Lee CH, Dodge T, Gilks B, Oliva E. Old versus new Figo staging systems in predicting overall survival in patients with uterine leiomyosarcoma: a study of 86 cases. Gynecol Oncol 2013; 128(2):322-6.
13. Oliva E, Young RH, Clement PB, Bhan AK, Scully RE. Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors. Am J Surg Pathol 1995; 19:757-68.
14. Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol*. 2016;29 Suppl 1:S104-S120.
15. Zou Y, Turashvili G, Soslow RA, et al. High-grade transformation of low-grade endometrial stromal sarcomas lacking YWHAE and BCOR genetic abnormalities. *Mod Pathol*. 2020;33(9):1861-1870.
16. Veras E, Malpica A, Deavers MT, Silva EG. Mitosis-specific marker phospho-histone H3 in the assessment of mitotic index in uterine smooth muscle tumors: a pilot study. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(4):316-321.
17. Pang SJ, Li CC, Shen Y, Liu YZ, Shi YQ, Liu YX. Value of counting positive PHH3 cells in the diagnosis of uterine smooth muscle tumors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):4418-4426.
18. Rommel B, Holzmann C, Bullerdiek J. Malignant mesenchymal tumors of the uterus – time to advocate a genetic classification. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(11):1155-1166.
19. Mäkinen N, Kämpjärvi K, Frizzell N, Bützow R, Vahteristo P. Characterization of MED12, HMGA2, and FH alterations reveals molecular variability in uterine smooth muscle tumors. *Mol Cancer*. 2017;16(1):101.
20. Maltese G, Fontanella C, Lepori S, et al. Atypical Uterine Smooth Muscle Tumors: A Retrospective Evaluation of Clinical and Pathologic Features. *Oncology*. 2018;94(1):1-6.
21. Baiocchi G, Poliseli FL, De Brot L, et al. TOP2A copy number and TOP2A expression in uterine benign smooth muscle tumours and leiomyosarcoma. *J Clin Pathol*. 2016;69(10):884-889.
22. Croce S, Ducoulombier A, Ribeiro A, et al. Genome profiling is an efficient tool to avoid the STUMP classification of uterine smooth muscle lesions: a comprehensive array-genomic hybridization analysis of 77 tumors. *Mod Pathol*. 2018;31(5):816-828.
23. Lawlor RT, Veronese N, Pea A, et al. Alternative lengthening of telomeres (ALT) influences survival in soft tissue sarcomas: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):232. Published 2019 Mar 14.
24. Parra-Herran C, Schoolmeester JK, Yuan L, et al. Myxoid Leiomyosarcoma of the Uterus: A Clinicopathologic Analysis of 30 Cases and Review of the Literature With Reappraisal of Its Distinction From Other Uterine Myxoid Mesenchymal Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(3):285-301.
25. Arias-Stella JA 3rd, Benayed R, Oliva E, et al. Novel PLAG1 Gene Rearrangement Distinguishes a Subset of Uterine Myxoid Leiomyosarcoma From Other Uterine Myxoid Mesenchymal Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(3):382-388.
26. Oliva E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(4):374-384.
27. Moore M, McCluggage WG. Uterine Endometrial Stromal Tumors With Limited Infiltration: First Report of a Case Series Indicating Potential for Malignant Behavior. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(3):221-226.
28. Chew I, Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors. Adv Anat Pathol 2010; 17(2):113-21.
29. Cotzia P, Benayed R, Mullaney K, et al. Undifferentiated Uterine Sarcomas Represent Under-Recognized High-grade Endometrial Stromal Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(5):662-669.
30. Ferreira J, Félix A, Lennerz JK, Oliva E. Recent advances in the histological and molecular classification of endometrial stromal neoplasms. *Virchows Arch*. 2018;473(6):665-678.
31. D'Angelo E, Ali RH, Espinosa I, et al. Endometrial stromal sarcomas with sex cord differentiation are associated with PHF1 rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(4):514-521.
32. Akaev I, Yeoh CC, Rahimi S. Update on Endometrial Stromal Tumours of the Uterus. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):429. Published 2021 Mar 3.
33. Lewis N, Soslow RA, Delair DF, et al. ZC3H7B-BCOR high-grade endometrial stromal sarcomas: a report of 17 cases of a newly defined entity. *Mod Pathol*. 2018;31(4):674-684. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, et al. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1228-1238.

34. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, et al. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1228-1238.
35. Nathenson MJ, Conley AP, Lin H, Fleming N, Lazar A, Wang W, Ravi V: The Importance of Lymphovascular Invasion in Uterine Adenosarcomas: Analysis of Clinical, Prognostic, and Treatment Outcomes. Int J Gynecol Cancer. 2018; 28(7):1297-1310.
36. Roma AA, Barbuto DA, Samimi SA, et al. Vascular invasion in uterine sarcomas and its significance. A multi-institutional study. Hum Pathol. 2015;46(11):1712-1721.
37. Piscuoglio S, Burke KA, Ng CK, et al. Uterine adenosarcomas are mesenchymal neoplasms. *J Pathol*. 2016;238(3):381-388.
38. Hodgson A, Amemiya Y, Seth A, Djordjevic B, Parra-Herran C. High-grade Müllerian Adenosarcoma: Genomic and Clinicopathologic Characterization of a Distinct Neoplasm With Prevalent TP53 Pathway Alterations and Aggressive Behavior. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(11):1513-1522.
39. Howitt BE, Sholl LM, Dal Cin P, et al. Targeted genomic analysis of Müllerian adenosarcoma. *J Pathol*. 2015;235(1):37-49.
40. Croce S, de Kock L, Boshari T, et al. Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor (UTROSCT) Commonly Exhibits Positivity With Sex Cord Markers FOXL2 and SF-1 but Lacks FOXL2 and DICER1 Mutations. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(4):301-308.
41. Moore M, McCluggage WG. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour: first report of a large series with follow-up. *Histopathology*. 2017;71(5):751-759.
42. Croce S, Lesluyes T, Delespaul L, et al. GREB1-CTNNB1 fusion transcript detected by RNA-sequencing in a uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT): A novel CTNNB1 rearrangement. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58(3):155-163.
43. Staats PN, Garcia JJ, Dias-Santagata DC, et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) lack the JAZF1-JJAZ1 translocation frequently seen in endometrial stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(8):1206-1212.
44. Shukla PS, Mittal K. Inflammatory Myofibroblastic Tumor in Female Genital Tract. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(1):122-129.
45. Haimes JD, Stewart CJR, Kudlow BA, et al. Uterine Inflammatory Myofibroblastic Tumors Frequently Harbor ALK Fusions With IGFBP5 and THBS1. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(6):773-780.
46. Busca A, Parra-Herran C. Myxoid Mesenchymal Tumors of the Uterus: An Update on Classification, Definitions, and Differential Diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(6):354-361.
47. Pickett JL, Chou A, Andrici JA, et al. Inflammatory Myofibroblastic Tumors of the Female Genital Tract Are Under-recognized: A Low Threshold for ALK Immunohistochemistry Is Required. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(10):1433-1442.
48. Bennett JA, Weigelt B, Chiang S, et al. Leiomyoma with bizarre nuclei: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of 31 cases. *Mod Pathol*. 2017;30(10):1476-1488.
49. Bennett JA, Nardi V, Rouzbahman M, Morales-Oyarvide V, Nielsen GP, Oliva E. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analysis of 13 cases highlighting their broad morphologic spectrum. *Mod Pathol*. 2017;30(10):1489-1503.
50. Mohammad N, Haimes JD, Mishkin S, et al. ALK Is a Specific Diagnostic Marker for Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Uterus. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(10):1353-1359.
51. Croce S, Hostein I, Longacre TA, et al. Uterine and vaginal sarcomas resembling fibrosarcoma: a clinicopathological and molecular analysis of 13 cases showing common NTRK-rearrangements and the description of a COL1A1-PDGFB fusion novel to uterine neoplasms. *Mod Pathol*. 2019;32(7):1008-1022.
52. Dehner LP, Jarzembowski JA, Hill DA. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: a report of 14 cases and a discussion of its unusual clinicopathological associations. *Mod Pathol*. 2012;25(4):602-614.
53. Bennett JA, Braga AC, Pinto A, et al. Uterine PEComas: A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 32 Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(10):1370-1383.
54. Pinto A, Kahn RM, Rosenberg AE, et al. Uterine rhabdomyosarcoma in adults. *Hum Pathol*. 2018;74:122-128.
55. Li RF, Gupta M, McCluggage WG, Ronnett BM. Embryonal rhabdomyosarcoma (botryoid type) of the uterine corpus and cervix in adult women: report of a case series and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):344-355.
56. Schoolmeester JK, Dao LN, Sukov WR, et al. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(3):394-404.
57. Schoolmeester JK, Howitt BE, Hirsch MS, Dal Cin P, Quade BJ, Nucci MR. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(2):176-188.
58. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(12):1558-1575.
59. Schoolmeester JK, Carlson J, Keeney GL, et al. Alveolar Soft Part Sarcoma of the Female Genital Tract: A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Cytogenetic Study of 10 Cases With Emphasis on its Distinction From Morphologic Mimics. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(5):622-632.

CAPÍTULO 20

NEUROPATOLOGIA CIRÚRGICA NÃO NEOPLÁSICA

Carmen Lucia Penteado Lancelotti, Francine Hehn de Oliveira, Felipe D'Almeida Costa, Jean Costa Nunes, Aline Helen da Silva Camacho

Parte I Epilepsias

Código nosológico-topográfico

G40 Epilepsia

1. **Identificação e resumo clínico**

Paciente _____ Registro _____
Idade _____ Sexo _____ Cor _____
Médico _____
Procedência do exame (nome do hospital/clínica) _____
Resumo clínico _____

1. **Dados clínicos relevantes**

II.1 Idade de início das crises epilépticas _____

II.2 Tipos de crises e frequência _____

II.3 Tempo de refratariedade aos anticonvulsivantes _____

II.4 Achados de neuroimagem _____

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

- ☐ Sim
- ☐ Não

II.6 Material enviado _____

III. Procedimento cirúrgico

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

1. Exame macroscópico

IV.1 Dimensões ____ x ____ x ____ cm

IV.2 Peso ____ g

IV.3 Descrição

IV.3.1 Externa

Leptomeninge _____

Sulcos e giros _____

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

Espessura geral do córtex ____ mm

Transição córtex-substância branca

- ☐ Preservada
- ☐ Não preservada

Lesões; se presentes, descrever_____

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

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

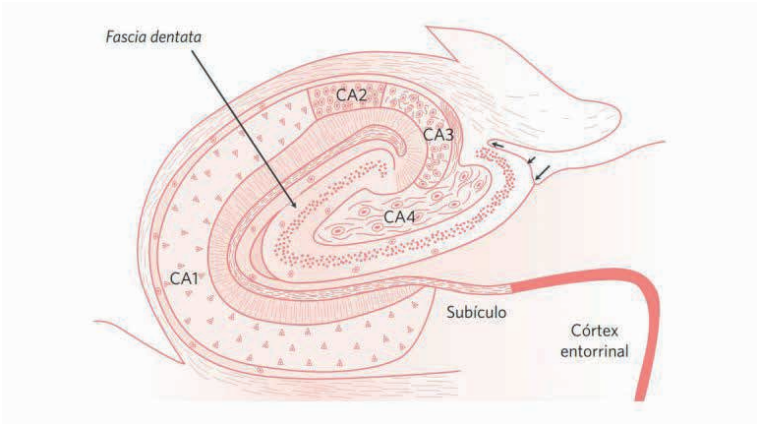


Figura 1 Esquema da arquitetura do hipocampo (fascia dentata e corno de Ammon com os subcampos CA1, CA2, CA3 e CA4), subículo e córtex entorrinal.

IV.4 Hipocampo

- ☐ Enviado
- ☐ Não enviado

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

IV.5 Subículo

- ☐ Enviado
- ☐ Não enviado

IV.6 Córtex entorrinal

- ☐ Enviado
- ☐ Não enviado

IV.7 Amígdala (corpo amigdaloide)

- ☐ Enviada
- ☐ Não enviada

1. Exame microscópico

V.1 Neocórtex (córtex de seis camadas)

V.1.1 Arquitetura colunar

- ☐ Preservada
- ☐ Não preservada
- ☐ Presença de microcolunas*

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

V.1.2 Arquitetura laminar

- ☐ Preservada
- ☐ Não preservada

V.1.3 Neurônios hipertróficos*

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.1.4 Neurônios dismórficos*

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.1.5 Neurônios imaturos (< 250 mcm²)*

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.1.6 Células balonadas (balloon cells)*

- ☐ Sim
- ☐ Não

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

V.1.7 Heterotopia neuronal na substância branca

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Se presente, tipo

- ☐ Heterotopia nodular
- ☐ Heterotopia em banda
- ☐ Neurônios isolados

V.1.17 Outras lesões

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

Tipo histológico, grau (especificar) _____

- ☐ Malformações vasculares
- ☐ Lesões cicatriciais secundárias a trauma cranioencefálico
- ☐ Lesão isquêmica pré-natal ou perinatal
- ☐ Encefalite de Rasmussen
- ☐ Encefalite límbica
- ☐ Infecções bacterianas
- ☐ Infecções virais
- ☐ Outras (especificar) _____

V.2.2 Fascia dentata

V.2.2.1 Dispersão de neurônios granulares

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

V.2.2.2 Perda dos neurônios granulares

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

V.2.2.3 Astrogliose

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

V.2.2.4 Corpos amiláceos

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

V.2.2.5 Outros (especificar) _____

1. **Diagnóstico final (exemplo)**

VI.1 Macroscopia

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

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

VI.2 Microscopia

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

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

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

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

Esclerose hipocampal.

Assinatura (CRM e data).

VII. Comentários

VII.1 Espécimes de epilepsia sempre devem ser incluídos na sua totalidade, independentemente do número de cassetes resultantes.

VII.2 Os cortes histológicos devem ter espessura de 4 micrômetros e corados: pela hematoxilina-eosina; pelo luxol fast blue (LFB), para avaliar a transição córtex-substância branca; pela imuno-histoquímica para NeuN, para avaliar a arquitetura cortical colunar e laminar; pelo neurofilamento (NF – clone SMI32), para avaliar acúmulo de neurofilamento no citoplasma e orientação da árvore dendrítica para auxiliar na identificação de neurônios dismórficos e hipertróficos; pelo GFAP, para identificar astrócitos reacionais; pelo CD34 (clone QBEnd-10) para pesquisa de precursores neuronais indiferenciados.

VII.3 A esclerose hipocampal é caracterizada por perda neuronal e astrogliose secundária em áreas específicas do hipocampo, como as regiões iniciais (CA1 ou setor de Sommer), e perda variável nos demais setores do hipocampo, com exceção de CA2 (setor resistente), que está relativamente preservado, além de alterações na fascia dentata (perda e/ou dispersão de neurônios granulares e astrogliose). Ver tabela 2 (classificação da esclerose hipocampal).

VII.4 "Esclerose mesial temporal" é a expressão mais apropriada quando há evidências de perda neuronal e gliose em outras estruturas da porção medial do lobo temporal, como subículo, córtex entorrinal e/ou amígdala cerebral.

VII.5 Recentemente, foi proposta pela International League Against Epilepsy (ILAE) uma nova classificação (Tabela 1) das displasias corticais focais (Blümcke et al., 2011), sendo esta a utilizada neste capítulo. Trata-se da primeira classificação obtida por consenso internacional, em substituição à classificação anterior de Palmini et al., 2004.

VII.6 Quando se processam fragmentos maiores de tecido nervoso, isto é, com mais de 1,5 cm^2, sugere-se maior tempo de processamento histológico do tecido, sobretudo nas passagens de xilol (em razão da grande quantidade de lipídios no tecido). Esse processamento permite cortes melhores.

Tabela 1 Classificação atual das displasias corticais focais.

Tabela 1 Classificação atual das displasias corticais focais.

DCF tipo I (isolada)	DCF com laminação cortical radial anormal – presença de microcolunas (tipo Ia)	DCF com laminação cortical tangencial anormal (tipo Ib)	DCF com laminação cortical radial e tangencial anormal (tipo Ic)	
DCF tipo II (isolada)	DCF com neurônios dismórficos (tipo IIa)	DCF com neurônios dismórficos e células balonadas (tipo IIb)		
DCF tipo III (associada com lesão principal)	Anormalidades da laminação cortical no lobo temporal associadas com esclerose hipocampal (tipo IIIa)	Anormalidades da laminação cortical adjacentes a tumor glioneuronal ou glial (tipo IIIb)	Anormalidades da laminação cortical adjacentes a malformação vascular (tipo IIIc)	Anormalidades da laminação cortical adjacentes a lesão adquirida precocemente na infância* (tipo IIId)

DCF tipo III (sem outras especificações, SOE): caso a lesão principal suspeitada clinicamente ou radiologicamente não esteja disponível para avaliação microscópica.

DCF: displasia cortical focal.

* Nota: Cicatrizes gliais de origem isquêmica pré-natais ou perinatais e traumáticas, encefalite límbica e de Rasmussen.
Fonte: adaptada de Blümcke et al. ILAE, 2011.

Tabela 2 Classificação atual da esclerose hipocampal (Blümcke et al, 2013).

Ausência de EH; somente gliose	Apesar do traçado eletrofisológico evidenciar o início das crises no lobo temporal mesial através de eletrodos intraoperatórios, histologicamente o hipocampo não apresenta perda neuronal. Presença de importante gliose reacional evidenciada pelo anticorpo GFAP.
EH tipo 1	Segmento CA1 mais severamente afetado; segmentos CA2, CA3 e CA4 apresentam perda neuronal significativa.
EH tipo 2	Apresentação histopatológica com perda neuronal predominante em CA1. Presença muito discreta de perda neuronal nos outros setores (CA2, CA3 e CA4)
EH tipo 3	Apresentação histopatológica com perda neuronal predominante em CA4.

EH – Esclerose hipocampal

Parte II Neuropatologia das formas pseudotumorais de doenças desmielinizantes

Código nosológico-topográfico

G35-G37 Doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

1. **Identificação e resumo clínico**
2. do exame _____

Paciente _____ Registro _____

Idade _____ Sexo _____ Cor _____

Médico _____

Resumo clínico _____

1. **Dados clínicos relevantes, incluindo achados de neuroimagem**

_____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia a céu aberto Data ____/____ /____
- ☐ Biópsias estereotáxicas/neuronavegação (especificar número de fragmentos) _____ Data ____/ ____ /____
- ☐ Lesionectomia Data ____/____ /____
- ☐ Outro (especificar) _____ Data ____/____ /____

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

IV.1 Dimensões ____ x ____ x ____ cm

IV.2 Peso ____ g

IV.3 Descrição

IV.3.1 Externa

Leptomeninge _____

Vasos _____

Sulcos e giros _____

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

Material enviado

- ☐ Substância branca
- ☐ Córtex

Se presente, especificar espessura geral do córtex ____ mm

Transição córtex-substância branca

- ☐ Preservada
- ☐ Não preservada

Lesões; se presentes, descrever _____

1. **Exame microscópico**

V.1 Necrose

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

- ☐ Sim
- ☐ Não

Caso presentes

- ☐ Preservados
- ☐ Não preservados

V.3 Desmielinização

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

V.4 Macrófagos

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

V.5 Infiltrado inflamatório perivascular

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

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

V.6 Astrogliose

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

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

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

1. **Diagnóstico final (exemplo)**

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

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

Assinatura (CRM e data).

VII. Comentários

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

VII.2 Diagnóstico

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

VII.3 Biópsia

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

VII.4 Neuroimagem

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

VII.5 Histopatologia

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

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

VII.6 Métodos ancilares

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

VII.7 Diagnósticos diferenciais (principais)

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

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

Parte III Procedimentos em biópsias de nervo e músculo

Códigos nosológico-topográficos

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

G70-G73 Doenças da junção mioneural e dos músculos

1. **Identificação, resumo clínico e informações gerais**

I.1 Nervo: informações gerais

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

Habitualmente, o fragmento de nervo é dividido, uma parte para ser fixada em formalina a 10%, para inclusão em parafina (cortes em HE de 4 mcm); e outra parte, de menor tamanho, para ser fixada por 2 horas em glutaraldeído a 2,5% (estocado gelado a 40 °C), seguido de armazenamento em solução-tampão (PBS, tampão fosfatossalino), para inclusão em resina plástica (cortes semifinos e/ou ultrafinos), conforme as instruções do laboratório especializado.

I.2 Músculo: informações gerais

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

1. **Dados clínicos relevantes, incluindo achados de eletroneuromiografia**

III. Procedimento cirúrgico

Nervo ou músculo amostrado _____

- ☐ Biópsia incisional Data ____ / ____ /____
- ☐ Biópsia excisional (p. ex., gânglio sensitivo) Data ____ /____ /____
- ☐ Outro (especificar) _____ Data ____ /____ /____

1. **Descrição macroscópica**

Dimensões ____ x ____ x ____ mm

Descrição _____

Externa _____

Superfície de corte* _____

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

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

1. **Exame microscópico de espécime incluído em parafina**

V.1 De nervo

V.1.1 Arquitetura geral do nervo

Epineuro

- ☐ Preservado
- ☐ Não preservado

Perineuro

- ☐ Preservado
- ☐ Não preservado

Endoneuro

- ☐ Preservado
- ☐ Não preservado

V.1.2 Lesões elementares do nervo

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

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Deposição de hemossiderina

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Proliferação vascular (angiogênese)

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Infiltrado inflamatório

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

Deposição de material patológico

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

Degeneração mielinoaxonal

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Infiltração por macrófagos

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Proliferação de células de Schwann com formação de bulbos de cebola

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

- ☐ Positiva
- ☐ Negativa

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

V.2 De músculo

V.2.1 Alterações no tamanho das fibras

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Atrofia (fibras anguladas)

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Atrofia (fibras arredondadas)

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Hipertrofia

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

V.2.2 Alterações na forma das fibras

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Poligonais

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Arredondadas

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Angulares

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

V.2.3 Alterações citoarquiteturais

V.2.3.1 Posição dos núcleos

Periféricos

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Internalizados

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Centrais e vesiculosos

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Centrais enfileirados

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Picnóticos e aglomerados

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

V.2.4 Lesões elementares diversas

Fibras hialinas

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Necrose hialina

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Regeneração

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Segmentação (splitting)

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Degeneração das fibras com afluxo de macrófagos

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Infiltrado inflamatório

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

Fibrose

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

Infiltração adiposa

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Pesquisa de agentes infecciosos

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

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

1. **Diagnóstico (exemplos)**

VI.1 Produto de biópsia de nervo sural esquerdo

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

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

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

VI.2 Produto de biópsia de músculo bíceps direito

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

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

VII. Comentários

VII.1 Nervo

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

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

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

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

VII.2 Músculo

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

VII.2.2 Para congelamento da amostra: um fragmento de músculo é montado em cortiça (de modo que se obtenham cortes transversos), envolvido com talco e imerso em nitrogênio líquido (isopentano não é recomendável por ter risco de explosão quando utilizado inadequadamente). Muito rapidamente, após o congelamento (para evitar a formação de cristais), pode ser colocado em criotubo ou embrulhado em papel laminado (já identificado) e estocado em nitrogênio líquido.

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

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

Parte IV Procedimentos em espécimes com suspeita de doença causada por príon

Código nosológico-topográfico

A81 Infecções virais atípicas do sistema nervoso central*

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

1. Bases neuropatológicas das doenças causadas por príon

I.1 Macroscopia

☐ Atrofia cortical difusa, envolvendo cérebro e cerebelo.

I.2 Microscopia

☐ Perda neuronal.
• Espongiose.
• Gliose.

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

I.4 Particularidades fenotípicas

☐ Placas amiloides.
• Tipos de placas.
• Topografia das placas.

Observação 1: O principal risco no manuseio dos tecidos biopsiados é a inoculação direta do tecido infectado e a contaminação de superfícies mucosas e dos olhos.

Observação 2: A doença priônica é sistêmica. As partículas infectantes (proteína alterada, PrP^{sc}) são encontradas, além do SNC, em grande quantidade em tecidos ricos em células do sistema monociticofagocitário (fígado, baço, etc.).

Tecidos fixados em formalina e glutaraldeído continuam sendo infectantes.

1. Manuseio dos tecidos e métodos de descontaminação

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

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

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

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

III. Comentários gerais

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

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

A doença priônica é de notificação compulsória.

Bibliografia

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

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

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

Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. Epliepsia 2013; 54(7):1315-1329.

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

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

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

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

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

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

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

CAPÍTULO 21

NEUROPATOLOGIA CIRÚRGICA NEOPLÁSICA

Carmen Lúcia Penteado Lancellotti, *Felipe D'Almeida Costa, Francine Hehn de Oliveira, Aline Helen da Silva Camacho, Jean Costa Nunes*

Códigos de topografia

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

1. Identificação e resumo clínico

Paciente_____

Registro_____

Idade_____Sexo_____Cor_____

Médico solicitante_____

Resumo clínico .....

.....

Tratamento(s) prévio(s) (cirurgias, radioterapia, quimioterapia e/ou outros)

Sim

☐ Não

Em caso afirmativo, descrever:

Tipo de tratamento: _____

Ano do tratamento: _____

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

II.1 Lateralidade

- ☐ Direito
- ☐ Esquerdo

II.2 Topografia

- ☐ Intra-axial
- ☐ Extra-axial

II.2.1 Para lesões intra-axiais:

II.2.1.1 Supratentorial (especificar topografia): _____

II.2.1.2 Infratentorial (especificar topografia): _____

II.2.1.3 Medula espinhal (especificar nível): _____

II.2.2 Para lesões extra-axiais:

- ☐ Intradural
- ☐ Extradural

II.2.2.1 Supratentorial (especificar topografia): _____

II.2.2.2 Infratentorial (especificar topografia): _____

II.2.2.3 Medula espinhal (especificar nível): _____

II.3 Hipótese diagnóstica radiológica: _____

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Tipo de procedimento

- ☐ Ressecção macroscópica total
- ☐ Ressecção parcial
- ☐ Biópsia a céu aberto
- ☐ Biópsia estereotática/neuronavegação

III.2 Hipótese diagnóstica cirúrgica intraoperatória: _____

III.3 Data do procedimento ____ / ____ / ____

1. **Exame macroscópico**

IV.1 Topografia do espécime (frascos denominados conforme designação do cirurgião; no caso de tecidos diferentes no mesmo frasco, descrever separadamente cada tipo de tecido).

IV.2 Espécime cirúrgico

Dimensão da peça _____ x _____ x _____ cm

Peso _____ g

Coloração: _____

Consistência: _____

IV.3 Amostragem do espécime (figura 1)

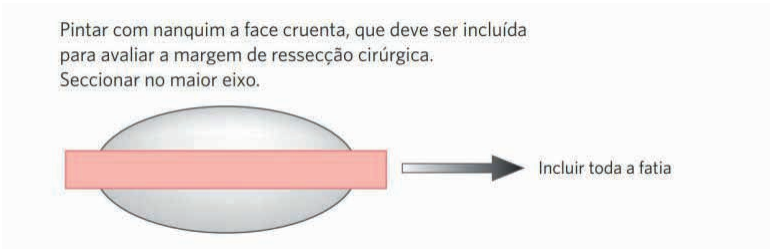


Figura 1 – Procedimento para amostragem das peças cirúrgicas.

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

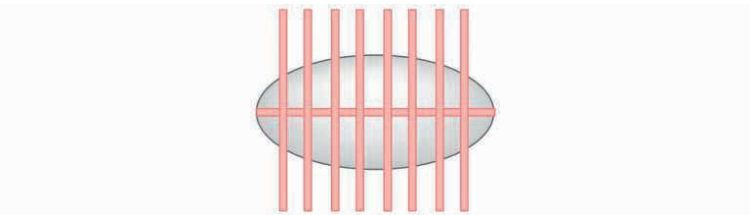


Figura 2 – Cortes transversais para obtenção de múltiplas amostragens da peça cirúrgica.

Nota: Em razão da heterogeneidade tumoral, sugere-se incluir todo o espécime.

1. **Exame microscópico**

V.1. Modelo de diagnóstico integrado:

Primeira linha: Diagnóstico integrado (incorporando toda a informação das avaliações realizadas no tecido).

Segunda linha: Classificação histopatológica (ver item V.2).

Terceira linha: Graduação histopatológica (ver item V.2).

Quarta linha: Biomarcadores realizados.

V.2. Tipo histológico, segundo a classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) para as neoplasias do SNC (Louis et al., 2016), com respectivo grau histológico usual e seu CID-O. Para algumas entidades o grau histológico não foi atribuído por ser tema controverso na literatura. As entidades em negrito representam as entidades mais frequentes na faixa etária pediátrica e adolescência. As entidades em *itálico* são provisórias e/ou seu diagnóstico deve ser utilizado com cautela.

V.2.1. Tumores oligodendrogliais e astrocíticos difusos

- ☐ Astrocitoma difuso, sem outra especificação (grau II) – 9400/3
- ☐ Astrocitoma difuso, IDH-mutante (grau II) – 9400/3
- ☐ *Astrocitoma difuso, IDH-selvagem (grau II) – 9400/3*
- ☐ Astrocitoma gemistocítico, IDH-mutante (grau II) – 9411/3
- ☐ Astrocitoma anaplásico, sem outra especificação (grau III) – 9401/3
- ☐ Astrocitoma anaplásico, IDH-mutante (grau III) – 9401/3
- ☐ *Astrocitoma anaplásico, IDH-selvagem (grau III) – 9401/3*
- ☐ **Glioblastoma, sem outra especificação (grau IV) – 9440/3**
- ☐ Glioblastoma, IDH-mutante (grau IV) – 9445/3
- ☐ Glioblastoma, IDH-selvagem (grau IV) – 9440/3
- ☐ *Glioblastoma epitelioide (grau IV) – 9440/3*
- ☐ Glioblastoma de células gigantes (grau IV) – 9441/3
- ☐ Gliossarcoma (grau IV) – 9442/3
- ☐ **Glioma difuso da linha média, H3 K27M-mutante (grau IV) – 9385/3**
- ☐ *Oligodendroglioma, sem outra especificação (grau II) – 9450/3*
- ☐ Oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q-codeletado (grau II) – 9450/3
- ☐ *Oligodendroglioma anaplásico, sem outra especificação (grau III) – 9451/3*
- ☐ Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutante e 1p/19q-codeletado (grau III) – 9451/3
- ☐ *Oligoastrocitoma, sem outra especificação (grau II) – 9382/3*
- ☐ *Oligoastrocitoma anaplásico, sem outra especificação (grau III) – 9382/3*

V.2.2. Outros tumores astrocíticos

- ☐ Astrocitoma pilocítico (grau I) – 9421/1
- ☐ Astrocitoma pilomixoide (grau I ou II) – 9425/3
- ☐ Astrocitoma subependimário de células gigantes (grau I) – 9384/1
- ☐ Xantoastrocitoma pleomórfico (grau II) – 9424/3
- ☐ Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico (grau III) – 9424/3

V.2.3. Tumores ependimários

- ☐ Subependimoma (grau I) – 9383/1
- ☐ Ependimoma mixopapilar (grau I) – 9394/1
- ☐ Ependimoma (grau II) – 9391/3
- ☐ Ependimoma de células claras (grau II) – 9391/3
- ☐ Ependimoma papilar (grau II) – 9393/3
- ☐ Ependimoma tanicítico (grau II) – 9391/3
- ☐ Ependimoma, fusão de RELA-positivo (grau II ou III) – 9396/3
- ☐ Ependimoma anaplásico (grau III) – 9392/3

V.2.4. Outros gliomas

- ☐ Glioma cordoide do terceiro ventrículo (grau II) – 9444/1
- ☐ Glioma angiocêntrico (grau I) – 9431/1
- ☐ Astroblastoma – 9430/3

V.2.5. Tumores do plexo coroide

- ☐ Papiloma do plexo coroide (grau I) – 9390/0
- ☐ Papiloma do plexo coroide atípico (grau II) – 9390/1
- ☐ Carcinoma do plexo coroide (grau III) – 9390/3

V.2.6. Tumores neuronais e glioneuronais

- ☐ Tumor neuroepitelial disembrioplásico (grau I) – 9413/0
- ☐ Gangliocitoma (grau I) – 9492/0
- ☐ Ganglioglioma (grau I) – 9505/1
- ☐ Ganglioglioma anaplásico (grau III) – 9505/3
- ☐ Gangliocitoma displásico cerebelar (Doença de Lhermitte–Duclos) (grau I) – 9493/0
- ☐ Astrocitoma e Ganglioglioma desmoplásico infantil (grau I) – 9412/1
- ☐ Tumor glioneuronal papilar (grau I) – 9509/1
- ☐ Tumor glioneuronal formador de rosetas (grau I) – 9509/1
- ☐ *Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso*
- ☐ Neurocitoma central (grau II) – 9506/1
- ☐ Neurocitoma extraventricular (grau II) – 9506/1
- ☐ Liponeurocitoma cerebelar (grau II) – 9506/1
- ☐ Paraganglioma (grau I) – 8693/1

V.2.7. Tumores da região da pineal

- ☐ Pineocitoma (grau I) – 9361/1
- ☐ Tumor do parênquima pineal de diferenciação intermediária (grau II ou III) – 9362/3
- ☐ Pineoblastoma (grau IV) – 9362/3
- ☐ Tumor papilar da região da pineal (grau II ou III) – 9395/3

V.2.8. Tumores embrionários (todos grau IV)

- ☐ Meduloblastoma, sem outra especificação – 9470/3
- ☐ Meduloblastoma, clássico – 9470/3
- ☐ Meduloblastoma, desmoplásico/nodular – 9471/3
- ☐ Meduloblastoma com extensa nodularidade – 9471/3
- ☐ Meduloblastoma, de grandes células/anaplásico – 9474/3
- ☐ Meduloblastoma, WNT-ativado – 9475/3
- ☐ Meduloblastoma, SHH-ativado e TP53-mutante – 9476/3
- ☐ Meduloblastoma, SHH-ativado e TP53-selvagem – 9471/3
- ☐ Meduloblastoma, não-WNT/não-SHH – 9477/3
- ☐ *Meduloblastoma, não-WNT/não-SHH: Meduloblastoma, grupo 3*
- ☐ *Meduloblastoma, não-WNT/não-SHH: Meduloblastoma, grupo 4*

- ☐ Tumor teratoide/rabdoide atípico – 9508/3
- ☐ *Tumor embrionário com rosetas em multicamada, sem outra especificação – 9478/3*

- ☐ Tumor embrionário com rosetas em multicamada, C19MC-alterado – 9478/3
- ☐ Meduloepitelioma – 9501/3
- ☐ Neuroblastoma do SNC – 9500/3
- ☐ Ganglioneuroblastoma do SNC – 9490/3
- ☐ Tumor embrionário do SNC, sem outra especificação – 9473/3
- ☐ *Tumor embrionário do SNC com características rabdoides – 9508/3*

V.2.9. Meningioma

- ☐ Meningioma (grau I) – 9530/0
- ☐ Meningioma angiomatoso (grau I) – 9534/0
- ☐ Meningioma fibroso (grau I) – 9532/0
- ☐ Meningioma rico em plasmócitos (grau I)
- ☐ Meningioma meningotelial (grau I) – 9531/0
- ☐ Meningioma metaplásico (grau I) – 9530/0
- ☐ Meningioma microcístico (grau I) – 9530/0
- ☐ Meningioma psamomatoso (grau I) – 9533/0
- ☐ Meningioma secretor (grau I) – 9530/0
- ☐ Meningioma transicional (grau I) – 9537/0
- ☐ Meningioma cordoide (grau II) – 9538/1
- ☐ Meningioma de células claras (grau II) – 9538/1
- ☐ Meningioma atípico (grau II) – 9539/1
- ☐ Meningioma papilar (grau III) – 9538/3
- ☐ Meningioma rabdoide (grau III) – 9538/3
- ☐ Meningioma anaplásico (maligno) (grau III) – 9530/3

V.2.10. Tumores mesenquimais, não meningoteliais

- ☐ Tumor fibroso solitário/hemangiopericitoma, grau I – 8815/0
- ☐ Tumor fibroso solitário/hemangiopericitoma, grau II – 8815/1
- ☐ Tumor fibroso solitário/hemangiopericitoma, grau III – 8815/3
- ☐ Hemangioblastoma (grau I) – 9161/1
- ☐ Hemangioma (grau I) – 9120/0
- ☐ Sarcoma de Ewing (grau IV) – 9364/3

V.2.11. Tumores melanocíticos

- ☐ Melanocitose meníngea – 8728/0
- ☐ Melanocitoma meníngeo – 8728/1
- ☐ Melanoma meníngeo – 8720/3
- ☐ Melanomatose meníngea – 8728/3

V.2.12. Tumores de células germinativas

- ☐ Germinoma – 9064/3
- ☐ Carcinoma embrionário – 9070/3
- ☐ Tumor do seio endodérmico – 9071/3
- ☐ Coriocarcinoma – 9100/3
- ☐ Teratoma maduro – 9080/0
- ☐ Teratoma imaturo – 9080/3
- ☐ Teratoma com malignização somática – 9084/3
- ☐ Tumor misto de células germinativas – 9085/3

V.2.13. Tumores da região selar (todos grau I)

- ☐ Craniofaringioma adamantinomatoso – 9351/1
- ☐ Craniofaringioma papilar – 9352/1
- ☐ Tumor de células granulares da região selar – 9585/0
- ☐ Pituicitoma – 9432/1
- ☐ Oncocitoma de células fusiformes – 8290/0

V.2.14. Tumores dos nervos cranianos e paraespinhais

- ☐ Schwannoma (grau I) – 9560/0
- ☐ Schwannoma celular (grau I) – 9560/0
- ☐ Schwannoma plexiforme (grau I) – 9560/0
- ☐ Schwannoma melanótico (grau I) – 9560/1
- ☐ Neurofibroma (grau I) – 9540/0
- ☐ Neurofibroma atípico (grau I) – 9540/0
- ☐ Neurofibroma plexiforme (grau I) – 9550/0
- ☐ Perineurioma (grau I) – 9571/0
- ☐ Tumor maligno da bainha do nervo periférico (grau II, III ou IV) – 9540/3

V.2.15. Neoplasias hematológicas

- ☐ Linfoma difuso de grandes células B, primário do SNC – 9680/3
- ☐ Linfoma difuso de grandes células B, sem outra especificação – 9680/3
- ☐ Linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo, sem outra especificação – 9680/3
- ☐ Granulomatose linfomatoide – 9766/1
- ☐ Linfoma de grandes células B intravascular – 9712/3
- ☐ Linfoma anaplásico de grandes células, ALK-positivo – 9714/3
- ☐ Linfoma anaplásico de grandes células, ALK-negativo – 9702/3
- ☐ Linfoma MALT da dura-máter – 9699/3
- ☐ Outros linfomas de células B de baixo grau do SNC
- ☐ Outros linfomas de células T e T/NK do SNC
- ☐ Histiocitose de células de Langerhans – 9751/3
- ☐ Doença de Erdheim-Chester – 9750/1
- ☐ Doença de Rosai-Dorfman
- ☐ Xantogranuloma juvenil
- ☐ Sarcoma histiocítico – 9755/3

V.2.16. Metástases

- ☐ Tipo histológico:_____
- ☐ Sítio primário:_____

V.3. Aspectos microscópicos particulares

V.3.1. Tumores gliais e glioneuronais

V.3.1.1. Padrão de disseminação

- ☐ Subpial
- ☐ Subaracnoide
- ☐ Subependimário

V.3.1.2. Proliferação endotelial microvascular

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

V.3.1.3. Necrose tumoral

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

V.3.1.4. Atividade mitótica

- ☐ Presente
- ☐ Ausente
- ☐ Índice mitótico: _____em 10 campos de grande aumento

V.3.2 Tumores meningoteliais

V.3.2.1. Atividade mitótica

- ☐ 0 a 4 por 10 campos de grande aumento (grau I)
- ☐ 5 a 20 por 10 campos de grande aumento (grau II)
- ☐ Maior que 20 por 10 campos de grande aumento (grau III)

V.3.2.2. Invasão do parênquima do SNC

- ☐ Presente (grau II, pelo menos)
- ☐ Ausente

V.3.2.3. Hipercelularidade

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

V.3.2.4. Nucléolos proeminentes

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

V.3.2.5. Pequenas células com aumento da relação núcleo/citoplasmática

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

V.3.2.6. Padrão de crescimento difuso (perda do padrão meningotelial)

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

V.3.2.7. Focos de necrose espontânea (tumoral)

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Notas:

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

2) Na ausência de alta atividade mitótica e invasão do SNC, a presença de 3 dos 5 itens de V.3.2.3 a V.3.2.7 caracterizam o diagnóstico de Meningioma atípico (grau II).

3) A presença de invasão óssea isoladamente não é critério de malignidade em meningiomas.

1. Biomarcadores diagnósticos e preditivos

VI.1. Imunohistoquímica (IHQ – serão descritos os marcadores e a sua aplicação mais comum, caso haja)

VI.1.1. IDH1 (R132H) (para gliomas difusos de adultos):

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo
- ☐ Não realizado

VI.1.2. ATRX (para gliomas difusos de adultos):

- ☐ Expressão preservada
- ☐ Perda de expressão
- ☐ Não realizado

VI.1.3. Expressão de p53:

- ☐ Negativo – padrão não mutado
- ☐ Positivo – padrão mutado (positividade nuclear forte e difusa)
- ☐ Não realizado

VI.1.4. Índice proliferativo – Ki-67:

- ☐ ___% de núcleos positivos de células neoplásicas (em *hot spot*)
- ☐ Não realizado

VI.1.5. GFAP:

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Não realizado

VI.1.6. OLIG2:

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Não realizado

VI.1.7. Sinaptofisina:

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Não realizado

VI.1.8. Neurofilamento:

- ☐ Presença de axônios aprisionados na neoplasia
- ☐ Ausência de axônios aprisionados na neoplasia
- ☐ Não realizado

VI.1.9. Beta-catenina (para meduloblastoma):

- ☐ Negativo (ausência de expressão nuclear)
- ☐ Positivo (presença de expressão nuclear)
- ☐ Não realizado

VI.1.10. Histona H3 K27M (para gliomas difusos da linha média)

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Não realizado

VI.1.11. L1CAM (como marcador indireto da fusão RELA em Ependimoma supratentorial)

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Não realizado

VI.1.12. LIN28A (como marcador indireto de Tumores embrionários, C19MC-alterados)

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Não realizado

VI.1.13. INI-1 (para tumores embrionários)

- ☐ Perda de expressão
- ☐ Expressão preservada
- ☐ Não realizado

VI.1.14. STAT-6 (como marcador de Tumor fibroso solitário/hemangiopericitoma)

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Não realizado

VI.1.15. EMA (para tumores meníngeos)

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo (especificar o padrão)
- ☐ Não realizado

VI.1.16. Receptor de progesterona (para meningiomas)

- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Não realizado

VI.1.17. Outros:

- ☐ Especificar: _____

VI.2. Testes moleculares

VI.2.1. Codeleção de 1p e 19q (especificar o método):

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Inconclusivo
- ☐ Não realizada

VI.2.2. Status de IDH1 e IDH2 (especificar o método):

- ☐ Presença de mutação (especificar)
- ☐ Ausência de mutação
- ☐ Não realizado

VI.2.3. Status de BRAF (especificar o método):

- ☐ Presença da mutação BRAF V600E
- ☐ Presença de fusão de BRAF
- ☐ Ausência de alterações
- ☐ Não realizado

VI.2.4. Status da metilação do promotor do MGMT (especificar o método):

- ☐ Metilado
- ☐ Não metilado
- ☐ Outros: _____
- ☐ Não realizado

VI.2.5. Status de EGFR (especificar o método):

- ☐ Amplificado
- ☐ Não amplificado
- ☐ Outros: _____
- ☐ Não realizado

VI.2.6. Outros testes:

- ☐ Especificar: _____

VII.1. Produto de lobectomia frontal esquerda:

Diagnóstico integrado: Glioblastoma, IDH-mutante (grau IV da OMS), com metilação do promotor do gene MGMT.

Diagnóstico histopatológico: Glioblastoma.

Graduação histopatológica:grau IV.

Biomarcadores realizados: IDH-positivo (IHQ), perda de expressão de ATRX (IHQ), positividade para p53 (IHQ) e MGMT metilado (PCR).

VII.2. Produto de exérese de tumoração temporal direita

Diagnóstico integrado: Oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q codeletado.

Diagnóstico histopatológico: Oligodendroglioma.

Graduação histopatológica:grau II.

Biomarcadores realizados: IDH-positivo (IHQ), expressão de ATRX preservada (IHQ), ausência de expressão de p53 (IHQ) e presença de codeleção de 1p e 19q (FISH).

VII.3. Produto de biópsias estereotáticas de lesão em lobo parietal esquerdo

Diagnóstico integrado: Astrocitoma difuso, sem outra especificação (SOE – grau II da OMS).

Diagnóstico histopatológico: Astrocitoma.

Graduação histopatológica:grau II.

Biomarcadores realizados:a designação SOE deve-se à não realização de biomarcadores neste caso.

VII.4 Produto de exame de ressecção tumoração frontal esquerda

Diagnóstico integrado: Oligodendroglioma, sem outra especificação (grau II da OMS).

Diagnóstico histopatológico: Oligodendroglioma.

Graduação histopatológica:grau II.

Biomarcadores realizados: IDH-positivo (IHQ), expressão de ATRX preservada (IHQ), ausência de expressão de p53 (IHQ). A designação SOE deve-se à não realização da pesquisa da codeleção de 1p e 19q neste caso.

VI.5 Produto de exame peroperatório de tumoração temporal direita

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

VI.6 Produto de exame peroperatório de tumoração cerebelar

Glioma de baixo grau, compatível com astrocitoma pilocítico.*

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

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

Nos exames peroperatórios:

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

VII. Comentários

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

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

Quadro 1 Painel imunohistoquímico no diagnóstico diferencial entre glioblastomas e oligodendrogliomas anaplásicos.

Anticorpo	Glioblastoma	Oligodendroglioma Anaplásico
GFAP	++/+++	—*
Caveolina-1	+++	+
IDH1	—/++**	+++
Galectina-3	+++***	—

* Exceto os oligodendrogliomas ricos em minigemistócitos, que podem ser GFAP+.
** Apenas a minoria dos glioblastomas (10 a 15%), os considerados secundários (oriundos da evolução de astrocitoma de menor grau), expressa IDH1.
*** Exceto GBM de pequenas células que geralmente não expressam Gal-3.
Nota: Olig2, um "marcador" de tumores oligodendrogliais, não é específico, podendo ser expresso em mais de dois terços dos astrocitomas difusos.

Quadro 2 Painel imunohistoquímico no diagnóstico diferencial entre glioblastomas e carcinomas metastáticos

Anticorpo	Glioblastoma	Carcinoma metastático
GFAP	++/+++	—*
S100	+++	—/+**
CAM 5.2 (CK8/CK18)	—	+++
Vimentina	+++	—***
Ber-ep4	—	+++
CEA	—	+++#

* Tumores mistos e osteossarcomas podem expressar GFAP+.
** As neoplasias papilíferas da mama podem expressar S100, bem como os melanomas.
*** Exceto carcinomas do rim, mama, tireoide e endométrio.
# Principalmente nos adenocarcinomas.

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

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

Quadro 4 Painel imunohistoquímico no diagnóstico diferencial entre schwannomas e neurofibromas.

Anticorpo	Schwannoma	Neurofibroma
S100	+++	++
Colágeno IV	++	—
Neurofilamento	—	+/++

Quadro 5 Painel imunohistoquímico no diagnóstico diferencial entre meningiomas e hemangiopericitomas.

Anticorpo	Meningioma	Hemangiopericitoma/Tumor fibroso solitário
EMA	+++	+/—
Colágeno IV	+/—	+++
Alfa-1-antitripsina	+++/++	—
Alfa-1-quimotripsina	+/++	—
STAT-6	–	+
ALDH1	–	+
SSTR2A	+	–

Quadro 6 Painel imunohistoquímico no diagnóstico diferencial entre carcinomas do plexo coroide e carcinomas metastáticos.

Anticorpo	Carcinoma do plexo coroide	Carcinoma metastático
S100	++	—*
GFAP	+/++	—
Ber-ep4	—/+	++/+++
EMA	—	++/+++

* Os carcinomas papilíferos da mama podem expressar S100.

Quadro 7 Painel imunohistoquímico para o diagnóstico diferencial entre cordomas e condrossarcomas.

Anticorpo	Cordoma	Condrossarcoma
Brachyury	+++	—
Podoplanina	—	++/+++
EMA	+++	—
N-Caderina	++/+++	—
AE1/AE3	+++	—
CAM5.2	++/+++	—

Quadro 8 Painel imunohistoquímico para o diagnóstico diferencial entre hemangioblastoma e metástase de carcinoma renal.

Anticorpo	Hemangioblastoma	Metástase de Carcinoma renal
PRP*	+++	—
Brachyury	+++	—
Inibina	++/+++	—/+
PAX8	—	++/+++
EMA	—/+	+++/++
CD10	—	++/+++
RCC	—	++/+++

* PRP: receptor de progesterona.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

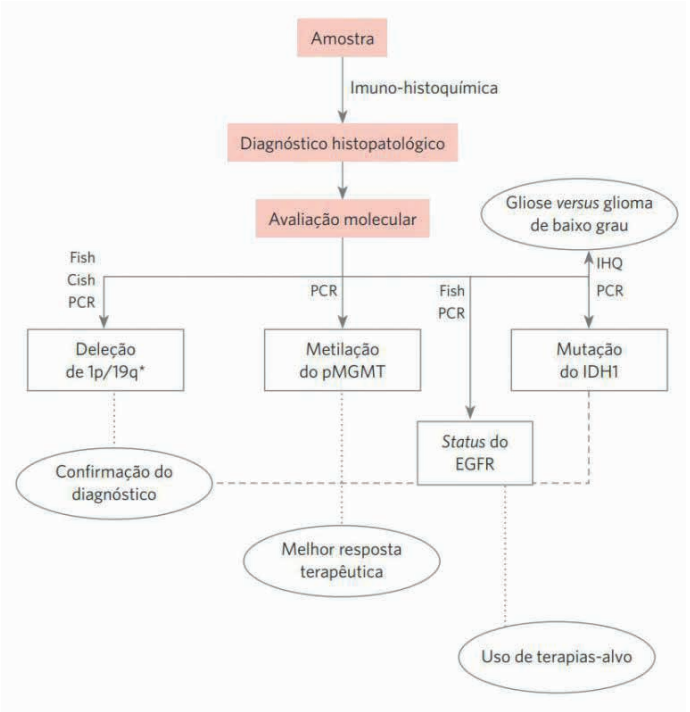


Figura 3 A avaliação dos gliomas difusos na era da patologia molecular tem como objetivos, além da confirmação diagnóstica, a predição da resposta terapêutica e o delineamento de terapias individualizadas ("teranóstica").

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

*É importante observar que a deleção isolada ou combinada de 1p/19q é mais comumente encontrada, porém não é exclusiva dos oligodendrogliomas.
Fonte: adaptada de Jansen et al., 2010.

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Na elaboração do diagnóstico final, sugere-se acrescentar o código Classificação Internacional das Doenças para Oncologia (CID-O) após a designação da neoplasia de acordo com a nomenclatura da classificação da OMS para os tumores do SNC (Louis et al., 2016), como pode ser visto no item V.2.

VIII.2 Nem sempre é possível realizar um diagnóstico específico somente com base nos aspectos morfológicos, às vezes mesmo com os achados imuno-histoquímicos. Nestes casos, termos gerais da categoria aparente da neoplasia podem ser empregados, juntamente com o provável grau. Exemplos de termos gerais são "Glioma de baixo/alto grau", "Neoplasia glial de baixo/alto grau", "Tumor glioneuronal de baixo/alto grau" e "Tumor neuroepitelial de baixo/alto grau". Recomenda-se que os possíveis diferenciais sejam descritos em uma nota ou comentário, orientando quais exames complementares podem ser realizados para auxiliar a dirimir a dúvida diagnóstica.

Bibliografia

Brat DJ, Aldape K, Colman H et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of Glioblastoma, WHO grade IV". Acta Neuropathol 2018; 136:805-810.

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

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

Chen WC, Magill ST, Wu A, Vasudevan HN, Morin O, Aghi MK, Theodosopoulos PV, Perry A, McDermott MW, Sneed PK, Braunstein SE, Raleigh DR. Histopathological features predictive of local control of atypical meningioma after surgery and adjuvant radiotherapy. J. Neurosurg. 2018; 130(2):443-450.

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

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

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4. ed. Lyon: IARC,2016.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization of Tumors of The Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol 2016; 131:803-820.

Louis DN, Wesseling P, Brandner S et al. Data Sets for the Reporting of Tumors of the Central Nervous System. Arch Pathol Lab Med 2018; 0565:1-11.

Pajtler KW, Witt H, Sill M et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. Cancer Cell 2015: 729-743.

Pisapia DJ. The Updated World Health Organization Glioma Classification. Cellular and Molecular Origins of Adult Infiltrating Gliomas.2017; 141:1633-1645.

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

Reifenberger G, Wirssching H-G, Knobbe-Thomsen CB and Weller > Advances in the molecular genetics of gliomas – implications for classification and therapy. Nature Reviews www.nature.com/nrclinonc 2016; 204:1-19.

Zhao F, Ohgaki H, Xu L et al. Molecular subgroups of adult medulloblastoma: a long-term single-institution study. Neuro-Oncology 2016; 18(7):982-990.

CAPÍTULO 22

OLHO – GLÂNDULA LACRIMAL E SISTEMA DE DRENAGEM LACRIMAL

Alexandre Nakao Odashiro

Moacyr Pezati Rigueiro

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Outro (especificar)
- ☐ Margens cirúrgicas identificadas: □ sim □não
- ☐ Documentação fotográfica: □ sim □ não

III. Exame de congelação:

IV. Exame macroscópico (ver Comentário IX)

Dimensões da peça ___ x ___ x ___ cm

Dimensões do tumor ___ x ___ x ___ cm

V. Diagnóstico

- ☐ Neoplasia benigna:
- ☐ Neoplasia maligna
- ☐ Outro (especificar)

V.1 Tipo histológico:

V.2 Grau histológico (se aplicável)

- ☐ GX – Não pode ser avaliado
- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ G4 – Indiferenciado

V.3 Infiltração (se aplicável)

- ☐ Não observada
- ☐ Vasos linfáticos
- ☐ Vasos sanguíneos
- ☐ Perineural

VI. Diagnóstico final

1. Topografia e diagnóstico:
2. Margens cirúrgicas
3. Estadiamento histopatológico.
4. Outros achados:

VII. Estadiamento patológico (OMS)

pT – Tumor primário (ver Comentário IX)

- ☐ pTx – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor menor ou igual a 2 cm na maior dimensão
- ☐ pT1a – sem acometimento periosteal ou ósseo
- ☐ pT1b – acometimento periosteal
- ☐ pT1c – acometimento periosteal e ósseo
- ☐ pT2 – Tumor maior que 2,0 cm e menor igual a 4 cm na maior dimensão
- ☐ pT2a – sem acometimento periosteal ou ósseo
- ☐ pT2b – acometimento periosteal
- ☐ pT2c – acometimento periosteal e ósseo
- ☐ pT3 – Tumor maior que 4 cm na maior dimensão
- ☐ pT3a – sem acometimento periosteal ou ósseo
- ☐ pT3b – acometimento periosteal
- ☐ pT3c – acometimento periosteal e ósseo
- ☐ pT4 – invasão de estruturas adjacentes (seios, fossa temporal, fossa pterigoidea, fissura orbitaria superior, seio cavernoso ou cérebro)
- ☐ pT4a – tumor menor ou igual 2 cm na maior dimensão
- ☐ pT4b – tumor maior que 2 cm e menor ou igual a 4cm na maior dimensão
- ☐ pT4c – tumor maior que 4 cm na maior dimensão
- ☐ pT (m) – tumores primários sincrônicos
- ☐ ypTNM – pós tratamento
- ☐ r TNM – recorrência

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional

pM – Metástase a distância: pM0 e pMx não são categorias válidas

- ☐ pM1 – Metástase a distância

VIII. Exame imuno-histoquímico

IX. Comentários

A classificação histopatológica das neoplasias lacrimais é similar à das neoplasias de glândulas salivares.

Recomenda-se pintar as margens cirúrgicas com tinta nanquim.

Os linfonodos regionais comumente recebidos para análise histopatológica são os preauriculares, submandibulares e cervicais.

X. Bibliografia

AJCC Câncer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer; 2017

Font RL, Croxatto JO, Rao NA. AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4. Tumors of the Orbit. ARP/AFP, 2006.

Rubin T, Hansen JT. TNM Staging Atlas with Oncoanatomy. Orbit Sarcomas, Lymphomas and Lacrimal Gland Carcinomas. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Spencer WH. Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.

CAPÍTULO 23

OLHO – MELANOMA UVEAL

Dr. Alexandre Nakao Odashiro

Dr. Patrícia Rusa Pereira

Dr. Miguel N Burnier Jr.

Colaboração de Sabrina Bergeron (figura 1)

I. Identificação

II. Informações clínicas

Exame por congelação: ( ) sim ( ) não Diagnóstico:_____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Ressecção local
- ☐ Enucleação
- ☐ Exanteração limitada
- ☐ Exanteração completa
- ☐ outro_____

Lateralidade do espécime

- ☐ Direito
- ☐ Esquerdo
- ☐ Não especificado

Orientação identificada pelo cirurgião: □ não □ sim

IV. Exame macroscópico para enucleação:

Diâmetro ântero-posterior:_____ milímetros

Diâmetro horizontal: _____ milímetros

Diâmetro vertical: _____milímetros

Comprimento do nervo óptico: _____milímetros

Diâmetro do nervo óptico: _____milímetros

Dimensão da córnea: _____x _____milímetros

Alterações macroscópicas da esclera: □ não □ sim

Tipo:

□ Tumor □ Laceração □ Perfuração □Outra_____

Localização:

Entre ____ e ____ horas; à _____ cm da córnea (se anterior)

à _____ cm do nervo óptico (se posterior)

- ☐ outra, localização:_____
- ☐ Não pode ser determinada (comentário):_____

V. Exame macroscópico para exenteração:

Diâmetro ântero-posterior: ____milímetros

Diâmetro horizontal:____milímetros

Diâmetro vertical:____milímetros

Diâmetro do nervo óptico:____milímetros

Dimensão da córnea: ____ milímetros

Alterações macroscópicas da superfície externa: □ não □ sim.

Tipo: □ Tumor □ Laceração □ Perfuração □ Outra: _____

Localização:

- ☐ Pele, localização: _____
- ☐ Tecido adiposo, localização: _____
- ☐ Conjuntiva, localização: _____
- ☐ Outra, localização: _____
- ☐ Não pode ser determinada (comentário): _____

Local do tumor (exame macroscópico / transiluminação), selecione todos que se aplicam:

- ☐ Quadrante temporal superior
- ☐ Quadrante nasal superior
- ☐ Quadrante temporal inferior
- ☐ Quadrante nasal inferior
- ☐ Câmara anterior
- ☐ Entre _____ e _____ horas
- ☐ Outro (especifique):_____

Tamanho do tumor após secção:

Maior diâmetro da base: _____ milímetros

+ Diâmetro da base na secção _____ milímetros

Maior altura: _____ milímetros

+ Altura na secção _____ milímetros

- ☐ Não pode ser determinada (comentário):_____

Localização do tumor após secção:

- ☐ Quadrante temporal superior
- ☐ Quadrante nasal superior
- ☐ Quadrante temporal inferior
- ☐ Quadrante nasal inferior

+ Distância da borda anterior do tumor para o limbo: _____ milímetros

+ Distância da borda da base posterior do tumor ao disco óptico: ___ milímetros

Envolvimento pelo tumor de outras estruturas oculares (selecione todos que se aplicam):

- ☐ Esclera
- ☐ Veias Vorticosas
- ☐ Cabeça do nervo óptico
- ☐ Vítreo
- ☐ Coróide
- ☐ Corpo ciliar
- ☐ Íris
- ☐ Cristalino
- ☐ Câmara anterior
- ☐ Extensão extraocular anterior
- ☐ Extensão extraocular posterior
- ☐ Ângulo / Canal de Schlemm
- ☐ Nervo óptico
- ☐ Retina

+ □ Córnea

- ☐ Outro (especificar): _____
- ☐ Não pode ser determinada (comentário):_____

Padrão de crescimento

- ☐ Massa solida
- ☐ Forma de cúpula
- ☐ Forma de cogumelo
- ☐ Difuso (em forma anelar)
- ☐ Difuso (achatado)
- ☐ Não pode ser determinada (comentário): _____

VI. Exame microscópico:

1. Tipo Histopatológico

- ☐ Melanoma de células fusiformes (presença de células fusiformes > 90%)
- ☐ Melanoma de celularidade mista (presença de > 10% de células epitelióides e <90% de células fusiformes)
- ☐ Melanoma de células epitelióides (>90% de células epitelióides)
- ☐ Não pode ser determinada (comentário): _____

2. Extensão do tumor

+ 2.1 Localização do tumor

+ □ Margem anterior tumoral entre corpo ciliar e íris

+ □ Margem anterior tumoral entre equador e corpo ciliar

+ □ Margem anterior tumoral entre o disco óptico e o equador

+ □ Margem posterior tumoral entre corpo ciliar e íris

+ □ Margem posterior tumoral entre equador e corpo ciliar

+ □ Margem posterior tumoral entre o disco óptico e o equador

+ □ Não pode ser determinada (comentário):_____

+ □ Outro (especificar):_____

3. Envolvimento escleral

- ☐ Nenhum
- ☐ Intrascleral
- ☐ Extrascleral (≤ 5 mm maior diâmetro)
- ☐ Extrascleral (> 5 mm maior diâmetro)
- ☐ Não pode ser determinado (comentário):_____

4. Margens cirúrgicas:

- ☐ Margens livres de tumor
- ☐ Extensão Extrascleral (para peças cirúrgicas de enucleação)
- ☐ Outra(s) margem(ns) envolvida(s) (especifique): _____
- ☐ Não pode ser avaliada

5. Linfonodos Regionais:

- ☐ Sem linfonodos (linfonodos não enviados ou linfonodos não encontrados)
- ☐ Número de linfonodos envolvidos por neoplasia:_____
  - ☐ Número não pode ser determinado (explicação):_____
- ☐ Número de linfonodos examinados: _____
  - ☐ Número não pode ser determinado (explicação):_____

VII. Estadiamento histopatológico

Tumor primário (pT):

-Íris

- ☐ pTx: tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0: sem evidência de tumor primário
- ☐ pT1: tumor limitado à íris:
  - ☐ pT1a: tumor limitado à íris de tamanho menor que 3 horas de relógio
  - ☐ pT1b: tumor limitado à íris de tamanho maior que 3 horas de relógio
  - ☐ pT1c: tumor limitado à íris com glaucoma secundário
- ☐ pT2: tumor confluente com envolvimento ou estendendo-se para o corpo ciliar, coróide, ou ambos:
  - ☐ pT2a: tumor confluente com envolvimento ou estendendo-se para o corpo ciliar, sem glaucoma secundário
  - ☐ pT2b: tumor confluente com envolvimento ou estendendo-se para o corpo ciliar e coróide, sem glaucoma secundário

- ☐ pT2c: tumor confluente com envolvimento ou estendendo-se para o corpo ciliar, coróide, ou ambos, com glaucoma secundário

☐ pT3: tumor confluente com envolvimento ou estendendo-se para o corpo ciliar, coróide, ou ambos, com extensão escleral

☐ pT4: tumor com extensão extrascleral

- ☐ pT4a: tumor com extensão extrascleral ≤ 5 mm de maior diâmetro
- ☐ pT4b: tumor com extensão extrascleral > 5 mm de maior diâmetro

Corpo ciliar e coróide (ver gráfico, seção F)

☐ pTx: tumor primário não pode ser avaliado

☐ pT0: sem evidência de tumor primário

☐ pT1: tamanho do tumor de categoria 1

- ☐ pT1a: tamanho do tumor de categoria 1 sem envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular
- ☐ pT1b: tamanho do tumor de categoria 1 com o envolvimento do corpo ciliar
- ☐ pT1c: tamanho do tumor de categoria 1 sem o envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm de maior diâmetro
- ☐ pT1d: tamanho do tumor de categoria 1 com o envolvimento do corpo ciliar e com extensão extraocular ≤ 5 mm de maior diâmetro

☐ pT2: tamanho do tumor de categoria 2

- ☐ pT2a: tamanho do tumor de categoria 2 sem envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular
- ☐ pT2b: tamanho do tumor de categoria 2 com o envolvimento do corpo ciliar
- ☐ pT2c: tamanho do tumor de categoria 2 sem o envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm de maior diâmetro
- ☐ pT2d: tamanho do tumor de categoria 2 com o envolvimento do corpo ciliar e com extensão extraocular ≤ 5 mm de maior diâmetro

☐ pT3: tamanho do tumor de categoria 3

☐ pT3a: tamanho do tumor de categoria 3 sem envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular

☐ pT3b: tamanho do tumor de categoria 3 com o envolvimento do corpo ciliar

☐ pT3c: tamanho do tumor de categoria 3 sem o envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm de maior diâmetro

☐ pT3d: tamanho do tumor de categoria 3 com o envolvimento do corpo ciliar e com extensão extraocular ≤ 5 mm de maior diâmetro

☐ pT4: tamanho do tumor de categoria 4

- ☐ pT4a: tamanho do tumor de categoria 4 sem envolvimento do corpo ciliar e sem extensão extraocular
- ☐ pT4b: tamanho do tumor de categoria 4 com o envolvimento do corpo ciliar
- ☐ pT4c: tamanho do tumor de categoria 4 sem o envolvimento do corpo ciliar, mas com extensão extraocular ≤ 5 mm de maior diâmetro
- ☐ pT4d: tamanho do tumor de categoria 4 com o envolvimento do corpo ciliar e com extensão extraocular ≤ 5 mm de maior diâmetro
- ☐ pT4e: qualquer categoria de tamanho tumoral com extensão extraocular >5 mm de maior diâmetro

Linfonodos regionais (pN)

☐ pNx: linfonodos regionais não podem ser avaliados

☐ pN0: sem metástase em linfonodo regional

☐ pN1: metástase em linfonodo regional ou depósito(s) tumoral discreto(s) na orbitap

- ☐ N1a: metástase em 1 ou mais linfonodos regionais
- ☐ pN1b: sem linfonodos regionais positivos, mas presença de depósito(s) tumoral discreto(s) na orbita não contíguo(s) com o tumor do globo ocular (coróide e corpo ciliar)

Metástase à distância (pM)

- ☐ pM1: metástases à distância
- ☐ pM1a: maior diâmetro da maior metástase ≤ 3 cm
- ☐ pM1b: maior diâmetro da maior metástase: 3,1-8,0 cm
- ☐ pM1c: maior diâmetro da maior metástase ≥ 8,1 cm

Especificar o(s) sítio(s) da(s) metástase(s), se conhecido(s):_____

Outros achados patológicos (selecionar todos os aplicáveis):

+ □ Nenhum identificado

+ □ Taxa mitótica (número de mitoses por 40 campos de grande aumento utilizado uma objetiva de 40X com uma área de campo de 0,152 mm^2): ____

+ □ Presença de padrão de matriz extra-vascular (arcos e redes vasculares fechados extracelulares, definidos como pelo menos 3 arcos vasculares fechados "back-to-back". A presença destes arcos está associada com morte por metástases)

+ □ Presença de invasão vascular (vasos intra-tumorais ou outros vasos)

+ □ Presença de invasão das veias vorticosas

+ □ Presença de necrose

+ □ Grau de pigmentação □ leve □ moderado □ alto

+ □ Presença de células inflamatórias / linfócitos e macrófagos tumorais infiltrantes

+ □ Presença de drusa

+ □ Presença de descolamento de retina

+ □ Presença de invasão da membrana de Bruch

+ □ Presença de Nevo associado ao melanoma (quando presente, em geral, localiza-se na base do tumor)

+ □ Presença de hemorragia (especificar sítio):_____

+ □ Presença de Neovascularização

+ □ Outros (especifique): _____

+ Comentário (s)

Notas:

+ Elementos precedidos por este símbolo não são necessários para propósito de acreditação. Estes elementos opcionais podem ser clinicamente importantes, porém até o presente momento, não estão validados ou não são regularmente utilizados na decisão do tratamento dos pacientes.

Alteração(ões) no cromossomo 3 (monossomia) e/ou no cromossomo 8 (ganhos) está(ão) associada(s) à um prognostico desfavorável, e podem ser incluídas no laudo. A baixa expressão da proteína BAP1 por imuno-histoquímica e/ou perfil de expressão genica está associada à um prognostico desfavorável, e pode ser incluída no laudo.

VIII. Notas explanatórias

A. Fixação (para enucleação):

É recomendável fixar o globo ocular por 48h com um volume de fixador adequado (ao menos 10:1). O fixativo ideal é a formalina tamponada (formol à 10%). Não é necessário abrir o globo para fixá-lo. Não é necessário injetar fixativo dentro do olho. Porém, em alguns casos, o cirurgião ou o próprio patologista será requisitado a colher material para estudo genético do tumor (ver texto sobre coleta de material genético). Nestes casos o globo estará com uma pequena incisão ou sutura.

Opcionalmente antes da secção, o globo pode ser colocado em álcool (70%) por 2-12h para deixá-lo firme facilitando o corte, além de realçar a coloração dos vasos sanguíneos. Isto facilita a identificação das veias vorticosas (ver notas B e D).

B. Orientação (para enucleação):

Orientar e posicionar o espécime verificando a lateralidade (direito / esquerdo).

A melhor maneira de orientar a peça cirúrgica é posicioná-la com a região posterior (nervo óptico) voltada ao patologista (ver figura 1). Em geral, as estruturas anatômicas encontradas na peça de enucleação são sempre as mesmas. Localizar o nervo óptico, as inserções dos músculos oblíquo superior e inferior e a artéria ciliar longa posterior. A inserção do músculo oblíquo inferior está lateralmente (região temporal) ao nervo óptico e suas fibras seguem em direção à região inferior. Ele não possui tendão e suas fibras musculares inserem-se diretamente na esclera. Outra estrutura anatomia que ajuda a orientação do globo é a artéria ciliar longa posterior, que está localizada no plano horizontal do globo e frequentemente aparece como uma linha azul-acinzentada na esclera em cada lado do nervo ótico. Localizando o músculo oblíquo inferior e a artéria ciliar longa posterior, o patologista é capaz de orientar e posicionar corretamente o globo ocular. Uma peculiaridade é que o local da inserção do musculo oblíquo inferior (principalmente a sua região medial) corresponde ao local da fóvea.

A inserção do músculo oblíquo superior está localizada na porção superior-temporal (lateral) do globo e suas fibras correm em direção medial (nasal). Ele possui tendão e por isso é brilhoso.

É importante ressaltar também a localização das Veias Vorticosas. Estas são em número de 4 à 8 (a maioria das pessoas possuem 4 ou 5), ao menos 1 em cada quadrante, e drenam a coróide. Elas podem ser observadas na superfície da esclera, em geral, na região posterior do globo ocular obliquamente ao nervo óptico (ver figura 1). Elas são importantes na avaliação do melanoma uveal pois a presença de tumor na veia vorticosa pode indicar um prognóstico pior.

Após a orientação, as medidas da peça podem ser realizadas.

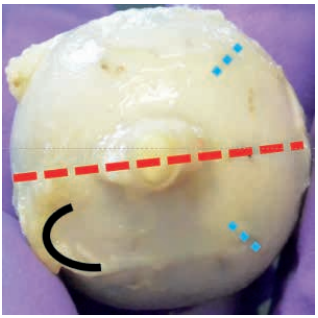


Figura 1. Olho Esquerdo, vista posterior. O músculo oblíquo inferior está representado em preto, e sua inserção localiza-se lateralmente ao nervo óptico. A artéria ciliar longa posterior, representada em vermelho, está em plano horizontal, e encontra-se nos dois lados do nervo ótico. As veias vorticosas, representadas em azul, encontram-se obliquamente ao nervo óptico, ao menos uma em cada quadrante.

C. Transiluminação (para enucleação):

Antes da secção, a transiluminação é recomendada para localização do tumor. Cortar o globo ocular de maneira apropriada, no plano exato do tumor, é essencial para uma boa visualização da lesão e sua relação com as diversas estruturas oculares. A transiluminação é feita colocando-se um foco de luz através da córnea (ver figura 2). Os patologistas oculares utilizam diferentes tipos de luz para a transiluminação e esta pode ser feita com uma pequena lanterna em um local escuro. A sombra formada no globo iluminado dá o tamanho exato e os limites do tumor intraocular. Com uma caneta, o patologista pode desenhar na esclera indicando a localização da base do tumor para orientação na secção. Com o globo ocular já orientado, pode-se dizer em qual quadrante o tumor está localizado.

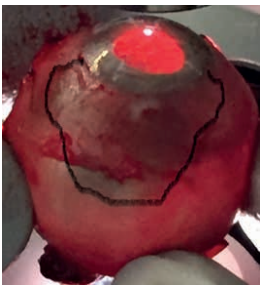


Figura 2. Exame de transiluminação. Uma fonte de luz é colocada através da córnea, de preferência em um ambiente escuro, para avaliar a localização do tumor. A sombra produzida indica o local do tumor e pode ser marcado com uma caneta sobre a esclera. A secção do globo ocular devera ser feita sobre o tumor.

D. Secção do globo ocular:

Em geral, o primeiro corte deve ser feito para obtenção da margem do nervo óptico. Esta é obtida com uma secção "em face" do nervo óptico, submetida em um cassete separado. Isto evita a contaminação da margem do nervo óptico.

Além disto, a amostragem das veias vorticosas é indicada antes da secção do globo ocular. Esta pode ser feita com corte superficial tangencial da esclera, após a identificação das mesmas (ver figura 1). Elas devem ser submetidas em um cassete separado.

O primeiro corte do globo ocular propriamente dito deve ser feito para obter uma secção pupila-nervo óptico com o tumor. De acordo com a localização do tumor, o globo pode ser seccionado em sentido horizontal ou vertical. Se necessário ele pode ser seccionado obliquamente.

Após a obtenção desta primeira "fatia", restarão 2 calotas que também devem ser incluídas em cortes subsequentes.

Em geral, um espécimen de enucleação pode ser inteiramente incluído em 6-10 cassetes.

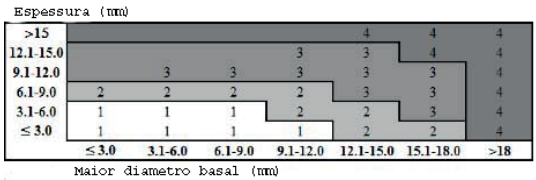
E. Obtenção de material para estudo genético:

O patologista (ou o cirurgião) pode ser requisitado a colher material do tumor para estudo genético. Esta colheita é realizada, em geral, antes da fixação em formalina. Para evitar contaminação, é importante que se obtenha a margem do nervo óptico (comentada anteriormente) antes que se faça a incisão para a colheita do tumor. Porém, atualmente, o estudo genético do tumor para pesquisa de alterações no cromossomo 3 e 8, para fins prognósticos, pode ser feita em material fixado e emblocado em parafina com resultados excelentes.

Os melanomas de íris localizam-se, logicamente, predominantemente na íris. Porém, se menos de 50% do volume tumoral está localizado fora da íris, o tumor pode ter-se originado no corpo ciliar e sua classificação deve ser realizada apropriadamente.

F. Tamanho do tumor:

A classificação T do TNM de melanoma do corpo ciliar e coróide é baseada no tamanho tumoral (ver tabela a seguir, adaptada do protocolo do Colégio Americano de Patologistas, 2017). A tabela mostra as categorias de tamanho em relação à espessura tumoral e maior diâmetro basal.



Quando as medidas do tamanho tumoral são efetuadas após a fixação em formalina, elas podem ser subestimadas devido ao fenômeno de retração tumoral. Clinicamente e radiologicamente, as medidas do tumor podem ser realizadas com grande acurácia. Portanto, recomenda-se uma correlação clínico-radiológica-patológica para se determinar a medida do tumor.

Além disso, o envolvimento do corpo ciliar e de outras estruturas intraoculares, assim como a extensão tumoral através da esclera podem ser avaliadas com acurácia pelo exame clínico (antes e durante a cirurgia), e através de exames de imagens.

G. Tipo histológico:

A classificação modificada de Callender é utilizada para determinar o tipo celular. Porém, ela tem significação prognóstica somente para tumores da coróide e do corpo ciliar. Os melanomas de íris, em geral, possuem um curso clínico brando, ao menos quando eles invadem o ângulo da câmara.

-Melanoma de células fusiformes (presença de células fusiformes > 90%)

-Melanoma de celularidade mista (presença de > 10% de células epitelióides e <90% de células fusiformes)

-Melanoma de células epitelióides (>90% de células epitelióides)

Em termos de sobrevida, os melanomas de células fusiformes têm melhor prognostico e os melanomas de células epitelióides têm pior prognostico.

Metástase para linfonodo é rara em pacientes com melanoma uveal, mas metástase hepática e extensão direta para a órbita são comuns.

H. Estadiamento Patológico:

Por convenção do AJCC/UICC ("American Joint Committee on Cancer" / "International Union Againt Cancer"), a designação "T" se refere a um tumor primário que não tenha sido tratado previamente. O símbolo "p" se refere a classificação patológica do TNM (e não à classificação clínica), e está baseada no exame macroscópico e microscópico. pT se refere à ressecção do tumor primário ou uma biopsia adequada para avaliar a maior categoria pT. pN se refere a adequada remoção de linfonodos para a avaliação de metástases. pM se refere ao exame microscópico de lesões à distância.

-O sufixo "m" indica a presença de vários tumores primários em um único sitio e é registada em parênteses: pT(m)NM.

-O prefixo "y" indica os casos em que a classificação é feita durante ou após uma terapia inicial multimodal (quimioterapia e/ou radioterapia neoadjuvante). O ypTNM se refere à extensão do tumor presente no ato do exame patológico, e não a uma estimativa do tumor antes do tratamento.

-O prefixo "r" indica um tumor recorrente quando estadiado após um intervalo livre de doença.

-O prefixo "a" designa estadiamento determinado na autópsia.

Tumor residual (R): significa tumor restante em um paciente após uma terapia com finalidade curativa (ex. ressecção cirúrgica).

-RX: A presença de tumor residual não pode ser avaliada

-R0: Ausência de tumor residual

-R1: Tumor residual microscópico

-R2: Tumor residual macroscópico

I. Invasão linfovascular (LVI):

LVI inclui invasão linfática, invasão vascular venosa ou invasão linfovascular. Por convenção do AJCC/UICC, a presença de LVI não altera a categoria T.

IX. Bibliografia

AJCC/TNM Cancer Staging Manual 8th Edition.

AJCC/TNM Cancer Staging Manual 7th Edition.

Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Uveal Melanoma. Grossniklaus HE, Kivëla T, Harbour JW, Finger P. College of American Pathologists Protocol 2011.

The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Design and methods of a clinical trial for a rare condition: COMS report no. 3. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Control Clin Trials. 1993;14:362-391.

Yanoff MF, Fine BS. Ocular Pathology. A Text and Atlas. 3rd ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1989:684-694.

Zimmerman LE. Malignant melanoma of the uveal tract. In: Spencer WH, ed. Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1986:2072-2139.

CAPÍTULO 24

OLHO – PÁLPEBRA E CONJUNTIVA

Moacyr Pezati Rigueiro

Códigos de topografia

PARTE I CARCINOMA DA PÁLPEBRA (C44.1)

I. Identificação

II. Informações clínicas

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Outro (especificar)

Margens identificadas pelo cirurgião

- ☐ Sim
- ☐ Não

Exame de congelação

- ☐ Sim
- ☐ Não

Documentação fotográfica

- ☐ Sim
- ☐ Não

IV. Exame macroscópico

Dimensões da peça ___ x ___ x ___ cm

Dimensões do tumor ___ x ___ x ___ cm

Particularidades:

Documentação fotográfica

- ☐ Sim
- ☐ Não

V. Exame microscópico e diagnóstico

V.1 Tipo histológico(subtipo ou variante histológica quando se aplica)

V.2 Grau histológico:
em geral se aplica ao carcinoma espinocelular e carcinoma sebáceo. Não se usa para carcinoma de células de Merkel nem para o carcinoma basocelular.

- ☐ GX – Não pode ser avaliado
- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ G4 – Indiferenciado

V.3 Infiltração

- ☐ Não observada
- ☐ Vasos linfáticos
- ☐ Vasos sanguíneos
- ☐ Perineural
- ☐ Pagetoide

V.4 Margens cirúrgicas

- ☐ Livres (medir pelo menos a mais próxima do tumor)
- ☐ Comprometidas (discriminar)

VI. Diagnóstico final

Tipo histológico (subtipo ou variante quando se aplica) e grau de diferenciação

Infiltração

Margens cirúrgicas

Outros achados ou lesão associada

Estadiamento histopatológico (vide abaixo VIII)

VII. Comentários

As biópsias excisionais de tumores palpebrais quando são cuneiformes permitem identificação de três margens: lateral, medial e profunda. O ideal é que o cirurgião identifique com pontos ou fios as margens, porque em peças pequenas a orientação topográfica pode se tornar difícil ou até mesmo impossível. Pintar sempre com nanquim usando cores diferentes se necessário, de modo que o mesmo corte possa representar duas margens opostas de espécimes pequenos.

Os linfonodos regionais são os preauriculares ou submandibulares.

VIII. Estadiamento histopatológico

pT – Tumor primário

- ☐ pTx – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma *in situ*
- ☐ pT1 – Tumor < ou igual a 10 mm na maior dimensão:
  - ☐ pT1a – não invade placa tarsal ou borda palpebral
  - ☐ pT1b – invade placa tarsal ou borda palpebral
  - ☐ pT 1c – invade toda a espessura palpebral
- ☐ pT2 – Tumor > 10 mm < ou igual 20 mm
  - ☐ pT2a – não invade placa tarsal ou borda palpebral
  - ☐ pT2b – invade placa tarsal ou borda palpebral
  - ☐ pT2c – invade toda a espessura palpebral
- ☐ pT3 – Tumor > 20 mm na maior dimensão
  - ☐ pT3a – não invade placa tarsal ou borda palpebral
  - ☐ pT3b – invade placa tarsal ou borda palpebral
  - ☐ pT3 c – invade toda a espessura palpebral
- ☐ pT4 – Tumor invade estruturas adjacentes – olho, orbita ou estruturas faciais
  - ☐ pT4 a – invade olho ou órbita
  - ☐ pT4 b – invade ou erode paredes ósseas da órbita; invade seios paranasais; ou saco lacrimal; ou ducto nasolacrimal; invade cérebro
- ☐ pT (m) – tumores primários sincrônicos
- ☐ ypTNM = após terapia neoadjuvante
- ☐ rpTNM = recidiva pós tratamento

***pN – Linfonodos regionais*(preauriculares, submandibulares e cervicais anteriores)**

- ☐ pNx – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em um linfonodo regional ipsilateral < ou igual 3 cm
- ☐ pN2 – Metástase em um linfonodo regional ipsilateral > 3 cm, ou bilateral ou contralateral
- ☐ pN(sn) = linfonodo sentinela
- ☐ pN (f) = punção com agulha fina ou *core biopsy*

pM – Metástases a distância: *as categorias pM0 e pMx são inválidas*

- ☐ pM1 – Metástase a distância confirmada microscopicamente

PARTE II CARCINOMA DA CONJUNTIVA (C69.0)

I. Identificação

II. Informações clínicas

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Outro (especificar)

Margens identificadas pelo cirurgião

- ☐ Sim
- ☐ Não

IV. Exame macroscópico

Dimensões da peça ___ x ___ x ___ cm

Tumor identificável macroscopicamente

- ☐ Sim
- ☐ Não

Dimensões do tumor ___ x ___ x ___ cm

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

V.2 Grau histológico:em geral se aplica ao carcinoma espinocelular

- ☐ GX – Não pode ser avaliado
- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ G4 – Indiferenciado

V.3 Infiltração

- ☐ Não observada
- ☐ Vasos linfáticos
- ☐ Vasos sanguíneos
- ☐ Perineural

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Tipo histológico (subtipo ou variante quando se aplica) e grau de diferenciação

Infiltração

Margens cirúrgicas

Outros achados ou lesão associada

Estadiamento histopatológico (vide abaixo VIII)

VII. Comentários

As biópsias excisionais de lesões conjuntivais devem ser distendidas em papel de filtro pelo cirurgião imediatamente após a exérese, com indicações topográficas das margens feitas a lápis ou com tinta insolúvel em água; depois de alguns segundos a peça adere ao papel, que só então é imerso em formalina. Desse modo o patologista poderá identificar as diferentes margens nos cortes histológicos. Cores diferentes de tinta nanquim são muito úteis pois permitem que o mesmo corte histológico represente duas margens opostas. A identificação de margens é praticamente impossível se a lesão não vier distendida em papel de filtro.

Os linfonodos regionais são os preauriculares, submandibulares e cervicais.

VIII. Estadiamento histopatológico

pT – Tumor primário

- ☐ pTx – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma in situ
- ☐ pT1 – Tumor < ou igual a 5 mm na maior dimensão, sem invasão de estruturas adjacentes*
- ☐ pT2 – Tumor maior que 5 mm na maior dimensão, sem invasão de estruturas adjacentes*
- ☐ pT3 – Tumor invade estruturas adjacentes, exceto órbita*
- ☐ pT4 – Tumor invade a órbita
  - ☐ pT4a – Tumor invade somente partes moles
  - ☐ pT4b – Tumor invade o osso
  - ☐ pT4c – Tumor invade os seios paranasais
  - ☐ pT4d – Tumor invade o cérebro

* **Nota:** Estruturas adjacentes incluem córnea, esclera, estruturas intraoculares, fórnices, conjuntiva palpebral ou tarsal, carúncula, ponto lacrimal, borda palpebral.

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional
- ☐ pN(sn) – linfonodo sentinela
- ☐ pN (f) – punção com agulha fina ou *core biopsy*

pM – Metástases a distância:as categorias pM0 e pMx são inválidas

- ☐ pM1 – Metástase a distância confirmada microscopicamente

PARTE III MELANOMA DA CONJUNTIVA (C69.0)

I. Identificação

II. Informações clínicas

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Outro (especificar)

Margens identificadas pelo cirurgião

- ☐ Sim
- ☐ Não

IV. Exame macroscópico

Dimensões da peça ___ x ___ x ___ cm

Tumor identificável macroscopicamente

- ☐ Sim
- ☐ Não

Dimensões do tumor ___ x ___ x ___ cm

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico não se aplica aos melanomas

V.2 Infiltração

- ☐ Não observada
- ☐ Vasos linfáticos
- ☐ Vasos sanguíneos
- ☐ Perineural

VI. Diagnóstico final

Melanoma

Espessura em mm: *medir a infiltração máxima a partir da superfície do epitélio* (Breslow)

Infiltração

Presença ou ausência de ulceração

Presença ou ausência de regressão

Número de mitoses em 1 mm quadrado (5 campos de 400x)

Avaliação e distância das margens (pelo menos a mais próxima)

Microssatelitose (ninhos de células tumorais nitidamente separados do componente invasivo por pelo menos 1 mm de córion não acometido)

VII. Comentários

Eventualmente cortes despigmentados são necessários para a análise histológica de lesões muito pigmentadas. Os cortes e a inclusão devem ser perpendiculares para permitir a medição correta da espessura do tumor. A medição é feita a partir do topo do epitélio. Os linfonodos regionais são os preauriculares, submandibulares e cervicais.

VIII. Estadiamento histopatológico

pT – Tumor primário

- ☐ pTx – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Tumor confinado ao epitélio conjuntival
- ☐ pT1 – Melanoma da conjuntiva bulbar
- ☐ pT1a – Tumor de até 2,0 mm de espessura com invasão do córion
- ☐ pT1b – Tumor maior que 2,0 mm e menor que 1,5 mm de espessura com invasão do córion
- ☐ pT2 – Tumor da conjuntiva palpebral, do fórnice ou da carúncula
- ☐ pT2a – Tumor de até 2,0 mm de espessura com invasão do córion
- ☐ pT2b – Tumor maior que 2,0 mm
- ☐ pT2c – Tumor maior que 1,5 mm de espessura com invasão do córion
- ☐ pT3 – Tumor invade estruturas locais
  - ☐ pT3a – olho
  - ☐ pT3b – pálpebra
  - ☐ pT3c – órbita
  - ☐ pT3d – ducto lacrimal, saco lacrimal, seios paranasais
- ☐ pT4 – Tumor invade o sistema nervoso central
- ☐ pT(m) – tumores sincrônicos
- ☐ ypT – pós tratamento
- ☐ rpT – recidiva

***pN – Linfonodos regionais*(preauriculares, submandibulares, cervicais)**

- ☐ pNx – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional
- ☐ pN(sn) – Linfonodo sentinela
- ☐ pN (f) – Punção com agulha fina ou *core biopsy*

pM – Metástases a distância:as categorias pM0 e pMx são inválidas

- ☐ pM1 – Metástase a distância confirmada microscopicamente

IX. Bibliografia

AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer; 2017

McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, Jakobiec FA. Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. 3th series. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, Fascicle 12, 1994.

Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind Ch (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. 7. ed. International Union Against Cancer (UICC). New York: Wiley, 2009.

Spencer WH. Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.

Yanoff M, Fine BS. Ocular Pathology. 5. ed. Philadelphia: Mosby, 2002.

WHO Classification of Tumours of the Eye, 4th Edition, Volume 12

CAPÍTULO 25

OLHO – RETINOBLASTOMA

Dr. Alexandre Nakao Odashiro

Dr. Patrícia Rusa Pereira

Dr. Miguel N Burnier Jr.

Colaboração de Sabrina Bergeron (figura 1)

I. Identificação

II. Informações clínicas

Exame por congelação: □ sim □ não

Diagnóstico:_____

III. Procedimento cirúrgico

☐ Enucleação

Comprimento do nervo óptico: _____ mm

☐ Exanteração limitada
☐ Exanteração completa
☐ Outro_____

Lateralidade do espécime

☐ Direito
☐ Esquerdo
☐ Não especificado

Orientação identificada pelo cirurgião: □ não □ sim

IV. Exame macroscópico para enucleação:

Diâmetro ântero-posterior: ____ milímetros

Diâmetro horizontal: ____ milímetros

Diâmetro vertical: ____ milímetros

Comprimento do nervo óptico: ____ milímetros

Diâmetro do nervo óptico: ____ milímetros

Dimensão da córnea: ____ x ____ milímetros

Alterações macroscópicas da esclera: □ não □ sim

Tipo:

□ Tumor □ Laceração □ Perfuração □ Outra_____

Localização:

Entre ____ e ____ horas; à _____ cm da córnea (se anterior)

à _____ cm do nervo óptico (se posterior)

- ☐ outra, localização:_____
- ☐ Não pode ser determinada (comentário):_____

V. Exame macroscópico para exenteração:

Diâmetro ântero-posterior: ____milímetros

Diâmetro horizontal: ____ milímetros

Diâmetro vertical: ____ milímetros

Diâmetro do nervo óptico: ____ milímetros

Dimensão da córnea: ____ milímetros

Alterações macroscópicas da superfície externa: □ não □ sim.

Tipo: □ Tumor □ Laceração □ Perfuração □ Outra: _____

Localização:

- ☐ Pele, localização: _____
- ☐ Tecido adiposo, localização: _____
- ☐ Conjuntiva, localização: _____
- ☐ Outra, localização: _____
- ☐ Não pode ser determinada (comentário): _____

Local do tumor (exame macroscópico / transiluminação), selecione todos que se aplicam:

- ☐ Quadrante temporal superior
- ☐ Quadrante nasal superior
- ☐ Quadrante temporal inferior
- ☐ Quadrante nasal inferior
- ☐ Câmara anterior

- ☐ Entre _____ e _____ horas
- ☐ Outro (especifique):_____
- ☐ Não pode ser determinado

Tamanho do tumor após secção:

Maior diâmetro da base: _____ milímetros

+ Diâmetro da base na secção _____ milímetros

Maior altura: _____ milímetros

+ Altura na secção _____ milímetros

- ☐ Não pode ser determinada (comentário):_____

Localização do tumor após secção:

- ☐ Quadrante temporal superior
- ☐ Quadrante nasal superior
- ☐ Quadrante temporal inferior
- ☐ Quadrante nasal inferior

+ Distância da borda anterior do tumor para o limbo: _____ milímetros

+ Distância da borda da base posterior do tumor ao disco óptico: ___ milímetros

Envolvimento pelo tumor de outras estruturas oculares (selecione todos que se aplicam):

- ☐ Córnea
- ☐ Câmara anterior
- ☐ Íris
- ☐ Ângulo / Canal de Schlemm
- ☐ Cristalino
- ☐ Corpo ciliar
- ☐ Vítreo
- ☐ Retina
- ☐ Espaço sub-retiniano
- ☐ Espaço sub-retiniano do epitélio pigmentado
- ☐ Cabeça do nervo óptico
- ☐ Coróide, envolvimento mínimo (ninhos de tumor solido < 3 mm de diâmetro – largura ou espessura)
- ☐ Coróide, envolvimento massivo (ninhos de tumor solido ≥ 3 mm de diâmetro – largura ou espessura)
- ☐ Esclera
- ☐ Veias Vorticosas
- ☐ Orbita
- ☐ Outro: especificar_____
- ☐ Não pode ser determinada (comentário):_____

Padrão de crescimento:

- ☐ Endofítico
- ☐ Exofítico
- ☐ Combinado endofítico / exofítico
- ☐ Difuso
- ☐ Difuso anterior
- ☐ Não pode ser determinado (comentário):_____

Extensão da invasão tumoral no nervo óptico:

- ☐ Nenhuma
- ☐ Anterior à lâmina cribrosa
- ☐ Na lâmina cribrosa
- ☐ Posterior à lâmina cribrosa mas sem envolvimento da secção do nervo óptico
- ☐ Não pode ser determinada (comentário):_____

Grau histológico:

- ☐ G1: Tumor com áreas de retinocitoma (fleuretes ou diferenciação neuronal)
- ☐ G2: Tumor com muitas rosetas (Flexner-Wintersteiner ou Homer Wright)
- ☐ G3: Tumor com rosetas ocasionais (Flexner-Wintersteiner ou Homer Wright)
- ☐ G4: Tumor com células pouco diferenciadas sem rosetas e/ou com extensas áreas de anaplasia (mais de 50% do tumor)
- ☐ GX: Grau não pode ser determinado

+ Grau de Anaplasia: baseado no nível de anaplasia mais alto do tumor, com pelo menos 30% do tumor suscetível a ser avaliado

- ☐ + Discreto
- ☐ + Moderado
- ☐ + Severo
- ☐ + Não pode ser determinado

+ Características citológicas sugestivas de amplificação MYCN: retinoblastoma unilateral com padrão celular frouxo, núcleos arredondados e múltiplos nucléolos proeminentes

- ☐ + Presente
- ☐ + Ausente

Margens (selecione todos os que se aplicam)

- ☐ Ausência de tumor na margem
- ☐ Tumor presente na margem cirúrgica do nervo óptico
- ☐ Extensão extra-escleral (para espécimes de enucleação)
- ☐ Não pode ser determinada (comentário):_____
- ☐ Outra(s) margem(ns) (especificar):_____

Linfonodos Regionais:

- ☐ Sem linfonodos (linfonodos não enviados ou linfonodos não encontrados)
- ☐ Número de linfonodos envolvidos por neoplasia:_____
- ☐ Número não pode ser determinado (explicação):_____
- ☐ Número de linfonodos examinados: _____
- ☐ Número não pode ser determinado (explicação):_____

VI. Estadiamento histopatológico:

Tumor primário (pT):

- ☐ pTx: evidência de tumor primário não conhecida
- ☐ pT0: sem evidência de tumor primário
- ☐ pT1: tumor(es) intraocular(es) sem invasão local, com invasão focal da coróide OU invasão pré- ou intra-laminar da cabeça do nervo óptico.
- ☐ pT2: tumor(es) intraocular(es) com invasão local
  - ☐ pT2a: tumor(es) intraocular(es) com invasão focal da coróide E invasão pré- ou intra-laminar da cabeça do nervo óptico.

- ☐ pT2b: tumor(es) intraocular(es) com invasão do estroma da íris e/ou do trabeculado e/ou canal de Schlemm
- ☐ pT3: tumor(es) intraocular(es) com invasão local significativa
  - ☐ pT3a: invasão massiva da coróide (> 3 mm de diâmetro, ou múltiplos focos de invasão da coróide totalizando > 3 mm, ou qualquer diâmetro com envolvimento da espessura total da coróide ("full thickness")
  - ☐ pT3b: invasão retrolaminar da cabeça do nervo óptico sem envolvimento da secção final do nervo óptico
  - ☐ pT3c: qualquer invasão parcial da esclera, até ao máximo 2/3 interiores
  - ☐ ( ) pT3d: invasão da esclera no seu 1/3 externo e/ou invasão dentro ou ao redor de canais emissários
- ☐ pT4: evidência de tumor extraocular: presença de tumor na secção final do nervo óptico, tumor nos espaços meníngeos ao redor do nervo óptico, invasão de toda a espessura da esclera com invasão da episclera, invasão de tecido adiposo adjacente, musculo extraocular, osso, conjuntiva ou pálpebra

Linfonodos regionais (pN)

- ☐ pNx: linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0: sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1: metástase em linfonodo regional ou depósito(s) tumoral discreto(s) na orbita
  - ☐ pN1a: metástase em 1 ou mais linfonodos regionais
  - ☐ pN1b: sem linfonodos regionais positivos, mas presença de depósito(s) tumoral discreto(s) na orbita não contíguo(s) com o tumor do globo ocular (coróide e corpo ciliar)

+ Outros achados patológicos (selecionar todos os aplicáveis):

+ □ Nenhum identificado

+ □ Calcificação

+ □ Taxa mitótica (número de mitoses por 40 campos de grande aumento utilizado uma objetiva de 40X com uma área de campo de 0,152 mm^2): ____

+ □ Presença de apoptose

+ □ Presença de necrose

+ □ Presença de depósitos vasculares basofilicos

+ □ Presença de células inflamatórias

+ □ Presença de descolamento de retina

+ □ Presença de hemorragia (especificar sítio):_____

+ □ Presença de Neovascularização

+ □ Outros (especifique): _____

+ Comentário (s)

Notas

+ Elementos precedidos por este símbolo não são necessários para propósito de acreditação. Estes elementos opcionais podem ser clinicamente importantes, porém até o presente momento, não estão validados ou não são regularmente utilizados na decisão do tratamento dos pacientes.

VII. Notas explanatórias

A. Citologia e Biópsia

A acurácia do diagnóstico clínico do retinoblastoma é extremamente alta. Portanto, raramente o clínico / cirurgião fará uma biopsia ou punção em um olho com suspeita de retinoblastoma devido ao risco de disseminação tumoral. Porém, caso necessária, uma paracentese da câmara anterior pode ser realizada pois ela não está associada a risco de disseminação tumoral

B. Fixação (para enucleação)

É recomendável fixar o globo ocular por 48h com um volume de fixador adequado (ao menos 10:1). O fixativo ideal é a formalina tamponada (formol à 10%). Não é necessário abrir o globo para fixá-lo. Não é necessário injetar fixativo dentro do olho.

C. Estudos adicionais

Estudos genéticos do tumor podem ser requisitados e o tecido tumoral deve ser colhido, em geral, antes da fixação. Identificação de mutação RB1 e alguns outros estudos genéticos podem ser difíceis, atualmente, em tecido fixado em formalina e embebido em parafina.

D. Coleta do tumor para estudos genéticos

Antes de qualquer incisão no globo ocular com retinoblastoma, é imprescindível obter a margem do nervo óptico, para evitar qualquer possibilidade contaminação desta margem.

Muitas vezes, o próprio cirurgião fará a coleta do material genético. Neste caso, ele deve pintar a margem do nervo óptico e ele irá cortar o coto do nervo ótico 2 mm atrás da esclera. Ele deve, então, colocar o coto do nervo óptico (com a verdadeira margem identificada / pintada) em um frasco separado contendo formalina tamponada. O cirurgião fará uma pequena incisão sobre a esclera com a abertura de uma pequena janela até o vítreo. Após a abertura, uma pequena amostra do tumor deve ser removida com a ajuda de uma pinça e uma tesoura. Após a coleta do material, ele fechará a abertura com 1 ou 2 suturas. O globo ocular deve então ser fixado adequadamente em formalina tamponada por 24h-48h. Notar que algumas as suturas na oftalmologia podem ser muito pequenas e com fios transparentes e quase que imperceptíveis a olho nu. Neste caso, a comunicação com o cirurgião deve ser considerada para possíveis esclarecimentos de dúvidas quanto à localização da incisão.

E. Orientação do globo ocular

Orientar e posicionar o espécime verificando a lateralidade (direito / esquerdo).

A melhor maneira de orientar a peça cirúrgica é posicioná-la com a região posterior (nervo óptico) voltada ao patologista (ver figura 1). Em geral, as estruturas anatômicas encontradas na peça de enucleação são sempre as mesmas. Localizar o nervo óptico, as inserções dos músculos oblíquo superior e inferior e a artéria ciliar longa posterior. A inserção do músculo oblíquo inferior está lateralmente (região temporal) ao nervo óptico e suas fibras seguem em direção à região inferior. Ele não possui tendão e suas fibras musculares inserem-se diretamente na esclera. Outra estrutura anatomia que ajuda a orientação do globo é a artéria ciliar longa posterior, que está localizada no plano horizontal do globo e frequentemente aparece como uma linha azul-acinzentada na esclera em cada lado do nervo ótico. Localizando o músculo oblíquo inferior e a artéria ciliar longa posterior, o patologista é capaz de orientar e posicionar corretamente o globo ocular. Uma peculiaridade é que o local da inserção do musculo oblíquo inferior (principalmente a sua região medial) corresponde ao local da fóvea.

A inserção do músculo oblíquo superior está localizada na porção superior-temporal (lateral) do globo e suas fibras correm em direção medial (nasal). Ele possui tendão e por isso é brilhoso.

Após a orientação, as medidas da peça podem ser realizadas.

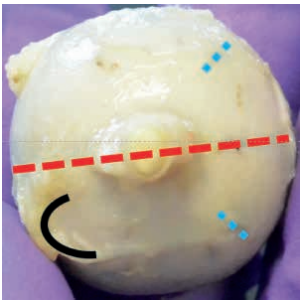


Figura 1. Olho Esquerdo, vista posterior. O músculo oblíquo inferior está representado em preto, e sua inserção localiza-se lateralmente ao nervo óptico. A artéria ciliar longa posterior, representada em vermelho, está em plano horizontal, e encontra-se nos dois lados do nervo ótico. As veias vorticosas, representadas em azul, encontram-se obliquamente ao nervo óptico, ao menos uma em cada quadrante.

F. Transiluminação

Antes da secção, a transiluminação é recomendada para localização do tumor. Cortar o globo ocular de maneira apropriada, no plano exato do tumor, é essencial para uma boa visualização da lesão e sua relação com as diversas estruturas oculares. A transiluminação é feita colocando-se um foco de luz através da córnea (ver figura 2). Os patologistas oculares utilizam diferentes tipos de luz para a transiluminação e esta pode ser feita com uma pequena lanterna em um local escuro. A sombra formada no globo iluminado dá o tamanho exato e os limites do tumor intraocular. Com uma caneta, o patologista pode desenhar na esclera indicando a localização da base do tumor para orientação na secção. Com o globo ocular já orientado, pode-se dizer em qual quadrante o tumor está localizado.

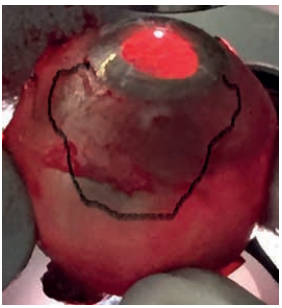


Figura 2. Exame de transiluminação. Uma fonte de luz é colocada através da córnea, de preferência em um ambiente escuro, para avaliar a localização do tumor. A sombra produzida indica o local do tumor e pode ser marcado com uma caneta sobre a esclera. A secção do globo ocular devera ser feita sobre o tumor.

G. Secção do globo ocular:

Caso não haja necessidade de coleta do material para estudo genético, o globo deve ser fixado em formol por 24h-48h. Caso a margem do nervo óptico não tenha sido amputada e colocada em um frasco separado pelo cirurgião, esta deve ser feita pelo patologista conforme descrito no item D. Nos casos de retinoblastoma, em geral, o cirurgião vai tentar remover a maior extensão possível de nervo óptico junto ao globo ocular.

O primeiro corte do globo ocular propriamente dito deve ser feito para obter uma secção pupila-nervo óptico com o tumor (secção central). Nesta secção, deve-se obter todas as estruturas do nervo óptico (cabeça do nervo óptico, lâmina cribrosa, nervo ótico pós-laminar) (veja figura 3). Esta será a principal secção para a avaliação de invasão tumoral do nervo óptico. Para que o corte incida exatamente sobre o tumor, deve-se localizar o tumor através da transiluminação (veja item F). Se possível, nesta secção central, evitar o local da incisão feita para a colheita do material genético.

De acordo com a localização do tumor, o globo pode ser seccionado em sentido horizontal ou vertical. Se necessário ele pode ser seccionado obliquamente.

As 2 calotas restantes também devem ser incluídas para estudo histopatológico. Cada uma dessas calotas pode ser seccionada em sentido ântero-posterior em vários fragmentos e colocada em 1 cassete por calota.

Teremos então 4 cassetes: 1) margem do nervo ótico, 2) secção central, 3) calota em vários fragmentos, 4) calota em vários fragmentos.

Para o estudo microscópico, na secção central, deve-se realizar vários níveis histopatológicos ("cortes profundos") para se tiver uma boa visualização da presença e extensão de infiltração tumoral no nervo óptico e na esclera. Em centros especializados, é recomendada a realização de 10 a 20 cortes histopatológicos com a distância de 100 a 150 *microns* entre cada corte. Nas calotas, 3 níveis histopatológicos são geralmente suficientes.



Figura 3. Secção central do globo ocular com retinoblastoma. Idealmente, esta secção deve ser feita em sentido pupila-nervo ótico e deve claramente demonstrar todas as estruturas do nervo ótico.

H.Exame microscópico

Ver também seção G. O nervo ótico deve ser submetido a múltiplos cortes profundos para se avaliar a extensão da infiltração tumoral (figura 4).

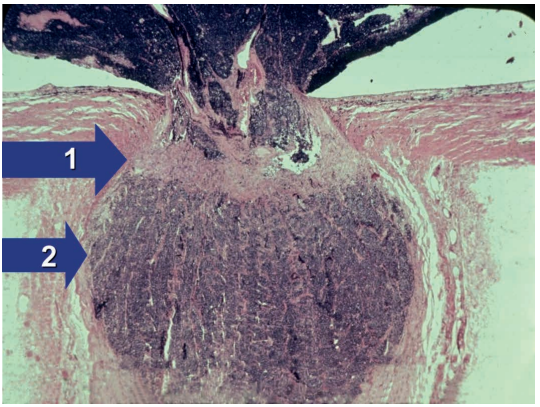


Figura 4. Exame microscópico das estruturas do nervo ótico. 1: lâmina cribrosa. 2: Tumor invadindo o nervo ótico em sua porção posterior à lâmina cribrosa.

I. Regras para a classificação

Invasão da coróide: devemos relatar a presença ou ausência de invasão tumoral da coróide. Caso presente, devemos diferenciá-la em invasão coroidal focal ou massiva. É importante ressaltar que em alguns casos, poderemos observar uma invasão coroidal arterfatual (contaminação) durante a coleta do material para estudo genético (ver item D) ou durante a macroscopia.

Invasão arterfatual: em casos onde há a presença de grupos de células tumorais presentes em espaços abertos entre as estruturas intraoculares, em tecidos extraoculares e/ou no espaço subaracnoide, deve-se pensar em invasão artefatual.

Invasão verdadeira da coróide: é definida como a presença de 1 ou mais ninhos sólidos de células tumorais na coróide, com bordas de tipo "pushing". Notar que a presença de células tumorais embaixo do epitélio pigmentado da retina (RPE), sem ultrapassar a membrana de Bruch, não é considerada invasão de coróide.

Invasão focal coróide: é definida como a presença de 1 ninho sólido de células tumorais < 3 mm de diâmetro máximo (lateral ou espessura).

Invasão maciça da coróide: é definida como a presença de 1 ninho sólido de células tumorais ≥ 3 mm de diâmetro máximo (lateral ou espessura), ou em contato com a esclera em sua região interna.

J. Padrão de crescimento

Padrão endofítico: o tumor cresce da superfície retiniana interna para a cavidade vítrea.

Padrão exofítico: o tumor cresce da superfície retiniana externa para o espaço sub-retiniano, em direção à coróide.

Padrão de crescimento misto significa ter características de padrão endofítico e exofítico.

Tumores de padrão infiltrativo difuso possuem crescimento lateral dentro da retina, não havendo um espessamento muito proeminente.

K. Características histopatológicas do Retinoblastoma:

O Retinoblastoma se encaixa no grupo de tumores de "células redondas e azuis", e podemos encontrar rosetas de Flexner-Wintersteiner (típico de retinoblastoma) e rosetas de Homer-Wright (características de tumores neuroectodérmicos). Tumores que apresentam muitas rosetas Flexner-Wintersteiner são graduados como moderadamente diferenciados. Alguns tumores apresentam, na sua base, áreas compostas por células com diferenciação tipo-fotoreceptor ("fleurettes") ou diferenciação neural. Estas áreas não apresentam mitoses nem apoptose e são consideradas benignas / pré-malignas, com o nome de Retinocitoma. Em casos de tratamento adjuvante com quimioterapia, a área de retinocitoma pode ser a única a permanecer viável cercada de debris e calcificações (regressão do retinoblastoma pós-quimioterapia). Tumores que não apresentam rosetas nem fleurettes são graduados como pouco diferenciados. Em alguns casos de tumores pouco diferenciados, podemos identificar anaplasia. Alguns raros casos de retinoblastoma unilateral, o tumor apresenta um padrão celular frouxo e núcleos arredondados com múltiplos nucléolos. Essas características são indicativas de amplificação MYCN e alelos RB1 normais. Caracteristicamente, o retinoblastoma apresenta necrose e calcificações distróficas. Os tumores pequenos e iniciais, em geral, são delimitados pelos limites da retina (membrana de Bruch e membrana limitante interna). À medida que os tumores crescem, eles invadem o vítreo, espaço sub-retiniano, coróide, nervo óptico ou segmento anterior (íris, trabeculado ou canal de Schlemm).

L. Características histopatológicas com valor prognóstico:

Outras características histopatológicas com valor prognóstico (sobrevida) incluem: invasão do nervo ótico – particularmente se o tumor está presente na margem cirúrgica (fator mais importante), invasão da esclera, invasão da coróide, tamanho tumoral, grau de diferenciação, envolvimento do segmento anterior, padrão de crescimento, disseminação no vítreo, presença de vasos tumorais basofílicos. Estas características não devem ser confundidas com a classificação de Reese-Ellsworth que está relacionada a resultados relacionados à visão, e não sobrevida.

M. Estadiamento Patológico:

Por convenção do AJCC/UICC ("American Joint Committee on Cancer" / "International Union Againt Cancer"), a designação "T" se refere a um tumor primário que não tenha sido tratado previamente. O símbolo "p" se refere a classificação patológica do TNM (e não à classificação clínica), e está baseada no exame macroscópico e microscópico. pT se refere à ressecção do tumor primário ou uma biopsia adequada para avaliar a maior categoria pT. pN se refere a adequada remoção de linfonodos para a avaliação de metástases. pM se refere ao exame microscópico de lesões à distância.

-O sufixo "m" indica a presença de vários tumores primários em um único sítio e é registada em parênteses: pT(m)NM.

-O prefixo "y" indica os casos em que a classificação é feita durante ou após uma terapia inicial multimodal (quimioterapia e/ou radioterapia neoadjuvante). O ypTNM se refere à extensão do tumor presente no ato do exame patológico, e não a uma estimativa do tumor antes do tratamento.

-O prefixo "r" indica um tumor recorrente quando estadiado após um intervalo livre de doença.

-O prefixo "a" designa estadiamento determinado na autópsia.

Tumor residual (R): significa tumor restante em um paciente após uma terapia com finalidade curativa (ex. ressecção cirúrgica).

-RX: A presença de tumor residual não pode ser avaliada

-R0: Ausência de tumor residual

-R1: Tumor residual microscópico

-R2: Tumor residual macroscópico

N. Invasão linfovascular (LVI):

LVI inclui invasão linfática, invasão vascular venosa ou invasão linfovascular. Por convenção do AJCC/UICC, a presença de LVI não altera a categoria T, a não ser que a LVI esteja especificamente incluída na definição da categoria T.

VIII. Bibliografia

AJCC/TNM Cancer Staging Manual 7th Edition.

AJCC/TNM Cancer Staging Manual 8th Edition.

Kopelman JE, McLean IW. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. Ophthalmology. 1987;94:371-377.

Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Retinoblastoma.

Grossniklaus HE, Kivëla T, Harbour JW, Finger P. College of American Pathologists Protocol 2011.

Yanoff MF, Fine BS. Ocular Pathology. A Text and Atlas. 3rd ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1989:684-694.

Zimmerman LE. Retinoblastoma and retinocytoma. In: Spencer WH, ed.

Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1986:1292-1351.

CAPÍTULO 26

OLHO – TUMORES DA ÓRBITA

Moacyr Pezati Rigueiro

Código de topografia

C 69.6 Neoplasia Maligna da órbita

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Outro (especificar)
- ☐ Margens cirúrgicas (especificar)

IV. Exame macroscópico

Dimensões da peça ___ x ___ x ___ cm

Dimensões do tumor ___ x ___ x ___ cm

Particularidades do tumor:

Documentação fotográfica da peça:

- ☐ Sim
- ☐ Não

V. Exame microscópico

- ☐ Lesão pseudoneoplásica
- ☐ Neoplasia benigna
- ☐ Neoplasia maligna
- ☐ Outros diagnósticos

V.1 Tipo histológico – recomenda-se a classificação histopatológica da Organização Mundial da Saúde (OMS). Alguns subtipos ou variantes histológicas podem ter importância prognóstica.

V.2 Grau histológico

O sistema francês de graduação (French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group) usa três fatores para determinar o grau de malignidade: número de mitoses, quantidade de necrose e grau de diferenciação histológica; a cada um destes três fatores é atribuído um escore e da soma desses três resulta o grau histológico. Relaciona-se mais com o risco de metástases e sobrevida; o risco de recorrência local depende mais das margens cirúrgicas de segurança.

Mitoses: em 10 campos de grande aumento – 400x:

- ☐ 1: 0-9
- ☐ 2: 10-19
- ☐ 3: 20 ou mais

Necrose: não considerar necrose pós cirurgia prévia nem áreas de ulceração

- ☐ 0: não observada
- ☐ 1: menor que 50% do tumor
- ☐ 2: 50% ou mais

Diferenciação:

- ☐ 1: semelhante ao tecido normal (por exemplo: leiomiossarcoma de baixo grau)
- ☐ 2: sarcomas para os quais o subtipo histológico eleva o grau (lipossarcoma mixóide ou de células redondas por exemplo)
- ☐ 3: sarcomas indiferenciados ou embrionários, sarcoma sinovial, osteossarcoma de partes moles, sarcoma de Ewing / tumor neuroectodérmico primitivo de partes moles

Grau:

- ☐ Gx: grau não determinado
- ☐ G1: soma = 2 ou 3
- ☐ G2: soma = 4 ou 5
- ☐ G3: soma = 6, 7 ou 8

V.3 Infiltração

- ☐ Não observada
- ☐ Vasos linfáticos
- ☐ Vasos sanguíneos
- ☐ Perineural

69. Diagnóstico final – Órbita (C69.6)
70. Diagnóstico:
71. Grau histológico:
72. Infiltração:
73. Margens cirúrgicas:
74. Estadiamento histopatológico (vide item VIII)

VII. Comentários

Além do olho propriamente dito e do nervo óptico, as órbitas contêm tecido fibroso, tecido adiposo, tecido muscular, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e meninge, que podem ser origem de diversas lesões tumorais, neoplásicas ou pseudoneoplásicas. Não há tecido linfoide nas órbitas, por isso toda proliferação linfoide é patológica (inflamações, hiperplasias e linfomas). O ideal é que o patologista tenha acesso a imagens para correlação diagnóstica.

Dependendo do diagnóstico o patologista deverá consultar outros capítulos para correta classificação e graduação das neoplasias (linfomas, por exemplo). Exame imuno-histoquímico e técnicas de biologia molecular são importantes tanto para diagnóstico quanto avaliação de fatores prognósticos.

A adequada representação das margens cirúrgicas é necessária para aumentar a acurácia do estadiamento patológico. É recomendável pintá-las com tinta nanquim.

VIII. Considerações gerais:

estadiamento TNM dos Sarcomas de órbita

pT – Tumor primário

- ☐ pTx – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor menor ou igual a 2 cm na maior dimensão
- ☐ pT2 – Tumor maior do que 2 cm na maior dimensão
- ☐ pT3 – Tumor de qualquer tamanho com invasão das paredes ósseas
- ☐ pT4 – Tumor de qualquer tamanho com invasão do olho, pálpebra, conjuntiva, fossa temporal, cavidade nasal, seios paranasais e/ou sistema nervoso central
- ☐ T(m) = tumores primários sincrônicos
- ☐ ypTNM = pós tratamento
- ☐ rpTNM = recidiva

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Sem metástase em linfonodo regional
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo regional

***pM – Metástases a distância*– pM0 e pMx são categorias inválidas**

- ☐ pM1 – Metástase a distância

IX. Bibliografia

AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. New York: Springer; 2017

Font RL, Croxatto JO, Rao NA. AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4. Tumors of the Orbit. ARP/AFP, 2006.

Rubin T, Hansen JT. TNM Staging Atlas with Oncoanatomy. Orbit Sarcomas, Lymphomas and Lacrimal Gland Carcinomas. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Spencer WH. Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.

Yanoff M, Fine BS. Ocular Pathology. Orbit. Mosby, 2002.

WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone 4th Edition, Volume 5, 2013.

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th Edition, Volume 2. 2017.

CAPÍTULO 27

OSSO – NEOPLASIAS ÓSSEAS

Eliane Maria Ingrid Amstalden, Ricardo Karam Kalil

Códigos de topografia

C40-41 Neoplasias malignas dos ossos e das cartilagens articulares
C41 Neoplasias malignas dos ossos e das cartilagens articulares de outras localizações e localizações não especificadas
C41.0 Neoplasias malignas dos ossos do crânio e da face

C41.2 Neoplasias malignas dos ossos da coluna vertebral

C41.4 Neoplasias malignas dos ossos pélvicos, sacro, cóccix e das cartilagens articulares

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

Idade _____ Sexo _____

Tumor: localização/tempo de evolução/progressão _____

Sintomas associados: dor; febre; perda de peso/outros _____

Doença pregressa: osteocondromatose/condromatose/displasia fibrosa/outras_____

Exame físico: deformidades/tumoração/outros _____

Exames laboratoriais: sangue/urina/outros _____

Tratamentos prévios: radioterapia/quimioterapia/cirurgias/outros _____

III. Achados radiológicos

Osso envolvido _____

Tamanho da lesão _____

Lesões ósseas associadas (especificar) _____

Localização da lesão

□ Epífise □ Mista □ Superfície

□ Metáfise □ Central (medular) □ Parosteal

□ Diáfise □ Cortical □ Periosteal

Envolvimento da cartilagem de crescimento

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Contorno e margem da lesão

□ Bem definida □ Com áreas de indefinição □ Moteada/"roído de traça"

□ Sem esclerose □ Mal definida □ Permeativa

□ Com esclerose □ Geográfica

Mineralização da matriz

- ☐ Ausente

- ☐ Presente
- ☐ Padrão ósseo
- ☐ Padrão cartilaginoso
- ☐ Outro (especificar) _____

Rotura de cortical

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Reação perióstica

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Contínua
- ☐ Interrompida

Padrão

□ Insuflante □ Capas múltiplas ("casca de cebola") □ Sólido

□ Sólido □ Espiculado ou "em raios de sol" □ Vazio

□ Lamelar único □ Ângulo/triângulo de Codman

Comprometimento do espaço articular

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Comprometimento dos tecidos moles adjacentes

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Multifocalidade da lesão

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

Nota: Recomenda-se que as imagens acompanhem o pedido anatomopatológico. Quando isso não for possível, sugere-se colocar um adendo no final do laudo sobre a necessidade de correlação dos achados morfológicos com os dados clínicos e de imagem.

IV. Procedimento cirúrgico – biópsia

- ☐ Por agulha
- ☐ A céu aberto
- ☐ Ressecção intralesional/curetagem
- ☐ Ressecção parcial/marginal
- ☐ Ressecção ampla
- ☐ Ressecção radical/amputação
- ☐ Desarticulação
- ☐ Hemipelvectomia
- ☐ Outro (especificar) _____

V. Exame macroscópico

É recomendável receber o material a fresco para a eventual obtenção de amostras para estudos especiais. Não congelar a peça cirúrgica para evitar artefatos por formação de cristais.

V.1 Superfície externa

- ☐ Identificar e medir: osso, segmento ósseo ou fragmentos ósseos irregulares
- Descrever os tecidos que recobrem ou acompanham (músculo, tecido adiposo, pele).
- ☐ Descrever alterações superficiais (abaulamento, deformidades, fratura, etc.)

V.2 Superfície de corte

- ☐ Localização em planos longitudinal e transversal
- Extensão intraóssea e infiltração com ou sem rotura de cortical e invasão das partes moles, incluindo articulações.
- ☐ Reações periósticas
- ☐ Medidas da lesão (incluindo, quando houver, a invasão das partes moles)
- Distância entre o tumor e a margem de ressecção mais próxima.
- ☐ Aspecto da lesão (forma, consistência, coloração)

Em se tratando de lesão suspeita de osteoma osteoide, o reconhecimento da presença do *nidus* é importante e pode ser observada por transiluminação, seguida da secção, que deve ser feita sempre no sentido da superfície da região

V.3 Secção

1. Exames de imagem pré-operatórios ou do espécime cirúrgico são extremamente úteis para planejar a dissecção, ajudam a localizar o tumor na peça e a identificar áreas de extensão da neoplasia para partes moles. Também colaboram na orientação do melhor plano de dissecção e na identificação de áreas de maior interesse, como lesão descontínua do tumor ósseo primário (*skip* metástase), no envolvimento de outras estruturas, como feixes vásculo-nervosos e menor margem de ressecção. A superfície externa deve ser cuidadosamente examinada antes da dissecção. A pele e os tecidos moles devem ser inspecionados quanto à enduração ou à presença de outras alterações. Áreas de incisões prévias e de biópsia devem ser identificadas e analisadas quanto ao implante tumoral no trajeto da agulha. As margens devem ser amostradas com base nos exames macroscópico e de imagem. Representar áreas correspondentes à menor margem livre de partes moles, à margem de ressecção óssea e à margem de ressecção articular sinovial.
2. Recomenda-se o uso de serra-fita elétrica (de açougueiro) para a secção do osso comprometido, posicionando o corte no sentido do maior eixo da lesão. Também se deve atentar à maior extensão da invasão tumoral das partes moles.
3. Em se tratando de lesão suspeita de osteoma osteoide, o reconhecimento da presença do *nidus* é importante e pode ser observada por transiluminação, seguida da secção, a qual deve ser feita sempre no sentido da superfície da região cortical para a superfície endosteal.
4. As peças devem ser escovadas para a retirada do pó de osso, uma vez que, este pode causar artefatos nos cortes histológicos.

Nota: Em caso de avaliação do efeito quimioterápico (índice de necrose de Huvos), a representação de toda a massa tumoral é impraticável, então, recomenda-se a fatia central que melhor represente o tumor. Esta deve ser mapeada, utilizando uma grade, para identificar cada porção do tumor, bem como as respectivas margens cirúrgicas: ósseas, articulares sinoviais e de partes moles. Cada divisória da grade não deve ultrapassar as dimensões de um cassete, e os fragmentos obtidos não devem ser muito espessos (em torno de 2 a 3 mm) para boa fixação tecidual e adequado processamento técnico após a descalcificação do material. Sugere-se, para confecção da grade, utilizar imagem fotográfica ou digitalizada da peça, radiografia, fotocópia ou, simplesmente, desenhar a peça com o respectivo tumor (Figura 1). O plano de mapeamento para estudo do efeito do tratamento quimioterápico, em caso de osteossarcoma, também pode ser usado para avaliação de outros sarcomas ósseos pós-quimioterapia (ver item a seguir).

V.4 Protocolo anatomopatológico para osteossarcoma pós-quimioterapia usado na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

V.4.1 Macroscopia

Osso comprometido _____
Ressecção do tipo _____
Medidas da peça ____ cm
Tumor ____ cm
Menor margem livre ____ cm

V.4.2 Localização, extensão e características do tumor

□ Terço proximal □ De superfície □ Comprometimento linfonodo regional

□ Terço medial □ Lesões-satélite □ Necrose

□ Terço distal □ Invasão da cartilagem epifisária □Hemorragia

□ Epífise □ Invasão da cápsula articular □ Degeneração cística

□ Metáfise □ Rotura cortical □ Ossificação/calcificação

□ Diáfise □ Comprometimento das partes moles □ Áreas condroides

Intramedular Comprometimento da pele (trajeto de biópsia) Outros

V.4.3 Desenho da peça, mapeamento (grade) e representação (Figura 1 e Tabela 1)

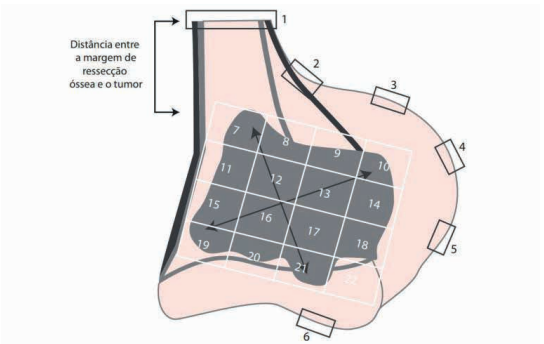


Figura 1 Desenho da peça com o respectivo tumor, mapeamento e representação (adaptado de Czerniak B, 2016).

Tabela 1 Fragmentos retirados.

Lâmina/sigla	Identificação	N° de fragmentos	% do tumor viável
Total			

V.4.4 Microscopia

V.4.4.1 Biópsia anterior

- ☐ Sim (nº_____)
- ☐ Não

V.4.4.2 Padrão histológico predominante

- ☐ Osteoblástico
- ☐ Condroblástico
- ☐ Fibroblástico
- ☐ Pequenas células
- ☐ Rico em células gigantes
- ☐ Telangiectásico
- ☐ Anaplásico
- ☐ Misto
- ☐ Epitelioide
- ☐ Esclerosante
- ☐ Outros (especificar) _____

V.4.4.3 Anaplasia celular

- ☐ Focal
- ☐ Difusa

V.4.4.4 Índice mitótico ____ /10 campos de maior aumento

V.4.4.5 Alterações histopatológicas predominantes pós-quimioterapia: celularidade tumoral e estroma

- ☐ Núcleos bizarros
- ☐ Homogeneização da cromatina
- ☐ Vacuolização citoplasmática
- ☐ Necrose focal
- ☐ Necrose extensa
- ☐ Desaparecimento de tecido neoplásico
- ☐ Macrófagos espumosos
- ☐ Células gigantes bizarras
- ☐ Fibroblastos aberrantes
- ☐ Fibrose estromal
- ☐ Degeneração mixoide
- ☐ Degeneração cística
- ☐ Osso residual
- ☐ Matriz óssea tumoral acelular
- ☐ Calcificação
- ☐ Espessamento da íntima – vasos
- ☐ Trombose
- ☐ Êmbolos neoplásicos

V.4.5 Margens

- ☐ Ósseas ____ mm
- ☐ Partes moles ____ mm

Menor margem livre ____ mm

V.4.6 Viabilidade de neoplasia pós-quimioterapia (____%) (modificado de Huvos, 1991)

- ☐ Grau 1 – Nenhuma ou mínima necrose
- ☐ Grau 2 – Extensa necrose com mais de 10% de tumor viável
- ☐ Grau 3 – Extensa necrose com esparsos focos de tumor viável (< 10%)
- ☐ Grau 4 – Necrose completa

V.5 Avaliação de necrose pós-quimioterapia

A necrose tumoral é caracterizada pela morte da célula sarcomatosa, picnose e fragmentação nuclear ou completo desaparecimento do tecido tumoral. Alterações pré-necróticas atribuídas à quimioterapia consistem em desenvolvimento de núcleos bizarros, homogeneização da cromatina e vacuolização citoplasmática. A eliminação do tecido neoplásico é substituída por estroma hialinizado e vascularizado. Cavidades císticas preenchidas por material mucoide, matriz óssea tumoral amorfa ou calcificada e osso residual acelular podem ser detectados. O índice de resposta à quimioterapia pode ser graduado. A graduação de Huvos (1991) é a mais utilizada.

Recomenda-se que a avaliação do grau de necrose seja feita analisando cada uma das lâminas, segundo o mapeamento da peça, detectando-se, em cada uma delas, a porcentagem da extensão da necrose. A porcentagem final é dada pela média aritmética da soma de todas as lâminas examinadas. É mais trabalhosa, porém mais acurada. Alguns serviços avaliam a necrose pela simples detecção de células viáveis (+) ou necróticas (-) na lâmina, independentemente da extensão. Assim, um pequeno agrupamento de células tumorais viáveis em uma lâmina corresponderá à positividade semelhante, se esta tiver extensas áreas de tumor viável, superestimando o grau de positividade, ou seja, a resistência à droga ou a má resposta à quimioterapia. Em termos da graduação de Huvos, em alguns casos, pode ser atribuído grau 2 ou 3, na dependência do método utilizado, o que implicará terapêutica e prognóstico distintos.

Nota: Fotografar a peça antes e depois de seccionada e tirar duas ou mais fatias de 3 a 5 mm para melhor fixação e descalcificação, quando a peça requerer índice de necrose, proceder da maneira descrita na Nota do item "V.3 Secção".

V.6 Inclusão

- ☐ Incluir os tecidos moles antes do osso.
- ☐ Incluir o material na totalidade quando menor de 3 cm ou se for suspeito de tumor cartilaginoso clássico ou não houver visualização da lesão.
- Incluir o material que, macroscopicamente, represente a lesão.

V.7 Fixação e descalcificação

É usada formalina a 10% ou formalina tamponada que preserva melhor o tecido (jamais proceder a descalcificação sem antes fixar o tecido por, pelo menos, 24 horas). A descalcificação é feita com ácido nítrico de 5 a 7,5%, ou ácido fórmico de 8 a 10% (menor prejuízo a imunogenicidade da amostra), tomando-se o cuidado de deixar os fragmentos, imersos em ácido, suspensos por um fio de linha, de forma que não tenham contato com o fundo do recipiente. Deve-se trocar o ácido diariamente e verificar se os fragmentos estão descalcificados. Essa avaliação pode ser feita, primeiramente, espetando-se o fragmento com agulha fina, depois basta tentar afiná-los a uma espessura de 2 a 3 mm, cortando-os com uma navalha nova. Se o corte for suave, ou seja, sem evidência de calcificação tecidual, pode-se colocar os fragmentos em cassetes e deixá-los em água corrente por 20 minutos, no mínimo. Retirar os cassetes, sacudi-los para tirar o excesso de água e colocá-los em formol para, então, seguir o processamento técnico histológico habitual. Pode-se usar o ácido de descalcificação rápida (RDO), mas com muito cuidado para não descalcificar em excesso. Pode-se também usar o descalcificador utilizado no MGH-Boston-USA (Tabela 2). Neste caso, deve-se submeter o tecido ao descalcificador por, no máximo, 8 horas. Repetir o processo, se necessário. Conforme o tamanho ou a concentração de cálcio no tecido, o tempo de exposição do fragmento ao descalcificador pode variar de 2 a 8 horas. De preferência, não deixar o material no descalcificador durante a noite; repetir a operação durante o dia.

Tabela 2 Descalcificador usado no MGH-Boston USA.

Descalcificador	Quantidade
EDTA tetrassódico	7 g
Tartarato de sódio e potássio	80 g
Ácido clorídrico	1.200 mL
Água destilada	9.000 mL

VI. Exame microscópico

Tipo histológico (classificação da OMS [2013], modificada)

VI.1 Graduação histológica (neoplasias malignas)

- ☐ Grau I – Bem diferenciado (G1)
- ☐ Grau II – Moderadamente diferenciado (G2)
- ☐ Grau III – Pouco diferenciado (G3)

VI.2 Tumores formadores de osso

VI.2.1 Benignos

- ☐ Osteoma
- ☐ Osteoma osteoide
- ☐ Osteoblastoma

VI.2.2 Malignos

Osteossarcoma

- ☐ Central (medular)
  - ☐ Clássico ou convencional (G3)
    - ☐ Osteoblástico
    - ☐ Condroblástico
    - ☐ Fibroblástico
    - ☐ Rico em células gigantes
    - ☐ Epitelioide
    - ☐ De células claras
    - ☐ Osteoblastoma-like (G1)
    - ☐ Condroblastoma-like
  - ☐ Telangiectásico (G3)
  - ☐ Pequenas células (G3)
  - ☐ Bem diferenciado central (G1)
  - ☐ Secundário
    - ☐ À doença de Paget (G3)
    - ☐ Pós-irradiação (G3)
  - ☐ Superfície (periférico)
    - ☐ Clássico (alto grau) G3)
    - ☐ Periosteal (G2)
    - ☐ Parosteal (G1)

VI.3 Tumores formadores de cartilagem

VI.3.1 Benignos

- ☐ Osteocondroma
  - ☐ Solitário
  - ☐ Em osteocondromatose múltipla
- ☐ Condroma
  - ☐ Encondroma solitário
  - ☐ Em encondromatose múltipla
  - ☐ Periosteal
- ☐ Condromatose sinovial
- ☐ Condroblastoma
- ☐ Condroma fibromixoide (fibroma condromixoide)

VI.3.2 Malignos

- ☐ Condrossarcoma
- ☐ Clássico:
  - ☐ Central ou de superfície/periférico;
  - ☐ Primário ou secundário (G1-G3)
- ☐ Desdiferenciado (G3)
- ☐ De células claras (G1)
- ☐ Mesenquimatoso (G3)

VI.4 Tumores fibrogênicos

- ☐ Fibroma desmoplásico*[1]
- ☐ Fibrossarcoma (G3)

VI.5 Tumores fibro-histiocíticos

- ☐ Fibroma não ossificante*[2]
- ☐ Fibro-histiocitoma benigno*[2]
- ☐ Sarcoma indiferenciado de alto grau (Fibro-histiocitoma maligno, de classificações anteriores) (G3)

VI.6 Tumores vasculares*[3]

- ☐ Hemangioma
- ☐ Hemangioma epitelioide
- ☐ Hemangioendotelioma epitelioide (G1-G2)
- ☐ Angiossarcoma (G3)

VI.7 Tumores giganto-celulares

- ☐ Granuloma reparador de células gigantes
- ☐ Tumor de células gigantes do osso (TGC) (G1) ***4**
- ☐ Malignização em tumor de células gigantes (G3)

VI.8 Tumores da família do Sarcoma de Ewing/Tumor neuro-ectodérmico primitivo (PNET) (G3)

VI.9 Tumores hematopoiéticos

- ☐ Linfomas (primário e secundário)*[5]
- ☐ Mieloma

VI.10 Tumores lipogênicos

- ☐ Lipoma
- ☐ Lipossarcoma (G3)

VI.11 Tumores de músculo liso

- ☐ Leiomioma
- ☐ Leiomiossarcoma (G3)

VI.12 Tumores da notocorda

Benigno:

- ☐ Tumor notocordal benigno

Maligno:

- ☐ Cordoma (G2)

VI.13 Adamantinoma (G2)

VI.14 Metástases

VI.15 Miscelânea/lesões pseudoneoplásicas

- ☐ Cisto ósseo aneurismático*[1]
- ☐ Cisto ósseo juvenil (simples/unicameral)
- ☐ Displasia fibrosa
- ☐ Displasia osteofibrosa*[1]
- ☐ Histiocitose de células de Langerhans
- ☐ Doença de Erdheim-Chester
- ☐ Hamartoma condro-mesenquimatoso da parede torácica
- ☐ Tumor marrom do hiperparatireoidismo

***Nota 1:** Fibroma desmoplásico; cisto ósseo aneurismático e displasia osteofibrosa são lesões benignas, mas com potencial de recorrência local.

***Nota 2:**Fibroma não ossificante e fibro-histiocitoma benigno são lesões fibro-histiocíticas benignas de morfologia semelhante, porém, são consideradas entidades clínico-patológicas distintas.

***Nota 3:**Hemangioma epitelioide é considerado benigno, mas localmente agressivo; já o hemangiendotelioma epitelioide é considerado maligno (grau baixo a intermediário), e o envolvimento de dois ou mais ossos está associado com pior prognóstico.

***Nota 4:** Tumor de células gigantes, em geral, tem um comportamento benigno. Contudo, pode ser localmente agressivo com extensão aos tecidos moles e/ou recorrência (15-50%). À distância, pode exibir implante/metástase pulmonar em até 2% dos casos. Recomenda-se utilizar o termo "implante pulmonar" devido ao seu curso de crescimento lento; a lesão, em geral, é única e pode evoluir com cura pós-ressecção ou, mesmo, sofrer involução espontânea.

***Nota 5:** Os linfomas são classificados como os linfonodais. O primário do osso tem melhor prognóstico que os secundários a linfomas nodais.

VII. Extensão da lesão

- ☐ Cortical (intracompartimental)
- ☐ Além da cortical (extracompartimental)

VIII. Margens de ressecção

VIII.1 Características

1. Ressecção intralesional: ressecção com invasão do leito do tumor e realizada por curetagem ou enucleação.
2. Ressecção marginal: ressecção em bloco do tumor e o plano de dissecção segue a área reacional peritumoral ou pela pseudocápsula do tumor.

3. Ressecção ampla: ressecção em bloco, com margens amplas, ou seja, o plano de dissecção prossegue por tecido normal e por fora da área reativa peritumoral.
4. Ressecção radical: ressecção em bloco de todos os compartimentos envolvidos pela neoplasia.

VIII.2 Comprometimento da margem

- ☐ Ausente, menor margem livre (especificar) _____
- ☐ Presente (especificar) _____

IX. Linfonodos

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

- ☐ Ausência de metástases

Metástases ____ em ____ de linfonodos coletados

X. Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado
- ☐ Do tumor
- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Inconclusivo
- ☐ Da margem
- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Inconclusivo

XI. Estudos especiais (especificar)

- ☐ Imuno-histoquímica _____
- ☐ Citogenética_____
- ☐ Análise molecular _____
- ☐ Análise citométrica _____

XII. Diagnóstico final (exemplos)

1. Produto de biópsia de lesão epifisária de úmero proximal direito: condroblastoma.
2. Produto de biópsia a céu aberto de lesão epifisária de fêmur distal esquerdo: tumor de células gigantes.
3. Produto de biópsia por agulha de lesão metafisária de fêmur distal esquerdo: osteossarcoma parosteal (grau 1).
4. Produto de ressecção do segmento distal do fêmur direito após QT-neoadjuvante: osteossarcoma clássico central (grau 3), subtipo histológico predominante: osteoblástico, da metáfise distal do fêmur direito, extra-compartimental. Feixes vasculo-nervosos e margens de ressecção cirúrgicas livres, sendo a menor margem livre óssea (proximal) de 4,4 cm e a de partes moles (medial) de 0,8 cm.
   Índice de necrose/resposta tumoral (Huvos) = grau 3.

XIII. Classificação TNM dos sarcomas ósseos (AJCC, 2017)

Definição de Tumor Primário (T)

Esqueleto apendicular; tronco e ossos craniofaciais

- ☐ TX – Não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ T1 – Tumor menor ou igual a 8 cm no maior diâmetro
- ☐ T2 – Tumor maior que 8 cm no maior diâmetro
- ☐ T3 – Tumor descontínuo do sítio ósseo primário

Coluna vertebral

- ☐ TX – Não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ T1 – Tumor confinado a um segmento vertebral ou dois segmentos vertebrais adjacentes
- ☐ T2 – Tumor confinado a três segmentos vertebrais adjacentes
- ☐ T3 – Tumor confinado a quatro segmentos vertebrais adjacentes, ou qualquer segmento vertebral não adjacente
- ☐ T4 – Extensão para o canal espinhal ou grandes vasos
- ☐ T4a – Extensão para o canal espinhal
- ☐ T4b – Evidência de invasão vascular macroscópica ou trombo tumoral em grandes vasos

Pelve

- ☐ TX – Não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ T1 – Tumor confinado a um segmento pélvico sem extensão extra-óssea
- ☐ T1a – Tumor menor ou igual a 8 cm no maior diâmetro
- ☐ T1b – Tumor maior que 8 cm no maior diâmetro
- ☐ T2 – Tumor confinado a um segmento pélvico com extensão extra-óssea ou dois segmentos sem extensão extra-óssea
- ☐ T2a – Tumor menor ou igual a 8 cm no maior diâmetro
- ☐ T2b – Tumor maior que 8 cm no maior diâmetro
- ☐ T3 – Tumor abrangendo dois segmentos pélvicos com extensão extra-óssea
- ☐ T3a – Tumor menor ou igual a 8 cm no maior diâmetro
- ☐ T3b – Tumor maior que 8 cm no maior diâmetro
- ☐ T4 – Tumor abrangendo três segmentos pélvicos ou ultrapassando a junção sacro-ilíaca
- ☐ T4a – Tumor envolve a junção sacro-ilíaca com extensão medial para o neuroforame sacral
- ☐ T4b – Tumor envolve os vasos ilíacos externos ou a presença de trombo tumoral macroscópico em grandes vasos pélvicos

Definição de Linfonodo Regional (N)

- ☐ NX – Não podem ser avaliados*
- ☐ N0 – Ausência de metástase linfonodal
- ☐ N1 – Metástases em linfonodo regional

Nota*: Em razão da raridade de envolvimento linfonodal em sarcomas, a designação "NX" pode não ser apropriada e pode ser considerada "N0" se nenhum envolvimento clínico for evidente.

Definição de Metástase à Distância (M)

- ☐ M0 – Ausência de metástase a distância
- ☐ M1 – Presença de metástase a distância
- ☐ M1a – Pulmonar
- ☐ M1b – Outros sítios distantes

Tabela 3 Grau histológico (adaptado de AJCC, 2017)

Sistema em 2 graus	Sistema em 3 graus	G	Definição (G)
		GX	Grau não pode ser avaliado
Baixo grau	Grau 1	G1	Bem diferenciado, baixo grau
Alto grau	Grau 2	G2	Moderadamente diferenciado, alto grau
	Grau 3	G3	Pouco diferenciado, alto grau

Grupos de estadio prognóstico da AJCC, 2017

Tabela 4 Esqueleto apendicular; tronco e ossos craniofaciais

Quando o T é:	Quando o N é:	Quando o M é:	E o Grau é:	O Grupo de Estadio é:
T1	N0	M0	G1 ou GX	IA
T2	N0	M0	G1 ou GX	IB
T3	N0	M0	G1 ou GX	IB
T1	N0	M0	G2 ou G3	IIA
T2	N0	M0	G2 ou G3	IIB
T3	N0	M0	G2 ou G3	III
Qualquer T	N0	M1a	Qualquer G	IVA
Quando o T é:	**Quando o N é:**	**Quando o M é:**	**E o Grau é:**	**O Grupo de Estadio é:**
Qualquer T	N1	Qualquer M	Qualquer G	IVB
Qualquer T	Qualquer N	Mb1	Qualquer G	IVB

Tumor ósseo primário em Coluna vertebral e pelve: não existe nenhum grupo de estadio prognóstico da AJCC para coluna vertebral e pelve.

XIV. Classificação TNM dos tumores ósseos malignos (UICC, 2017)

Tabela 5 Estadiamento TNM.

Estadio	T	N	M	Grau
IA	T1	N0	M0	G1, GX Baixo grau
IB	T2, T3	N0	M0	G1, GX Baixo grau
IIA	T1	N0	M0	G2, G3 Alto grau
IIB	T2	N0	M0	G2, G3 Alto grau
III	T3	N0	M0	G2, G3 Alto grau
IVA	Qualquer T	N0	M1a	Qualquer grau
IVB	Qualquer T	N1	Qualquer M	Qualquer grau
IVB	Qualquer T	N0	M1b	Qualquer grau

Tabela 6 Fatores prognósticos para osteossarcoma

Fatores Prognósticos	Relacionado ao tumor	Relacionado ao hospedeiro	Relacionado ao ambiente
Essenciais	Localização, tamanho, extensão da doença Resposta tumoral à QT-Neoadjuvante	Idade	Doença residual pós-ressecção
Adicionais	LDH Fosfatase alcalina	Gênero Performance "status"	Equipe multidisciplinar de tratamento de sarcoma Recorrência local
Novos e promissores	Biomarcadores		

XV. Estadiamento de Enneking

Tabela 7 Estadiamento de Enneking* simplificado.

Estádio	Grau	Localização
IA	Baixo grau	Intracompartimental
IB	Baixo grau	Extracompartimental
IIA	Alto grau	Intracompartimental
IIB	Alto grau	Extracompartimental
III	Qualquer grau	Metástase

*O estadiamento de Enneking é mais usado em sarcomas ósseos.

XVI. Alguns marcadores auxiliares do diagnostico uteis em patologia óssea:

XVI.1 Imuno-histoquímica

- ☐ **H3G34W** – Altamente especifico para TCG
- ☐ **3K36M** – Altamente especifico para condroblastoma
- ☐ **S100** – Condrócitos e condroblastos
- ☐ **SOX9** – Condroblastos e células condroprogenitoras
- ☐ **CD1a** – Células de Langerhans
- ☐ **Braquiúria** – Células da notocorda
- ☐ **CAMTA1, FLI1** – Tumores vasculares
- ☐ **CD99, FLI1** – Família Sarcoma de Ewing/PNET
- ☐ **MDM2, CDK4** – Osteossarcoma central de baixo grau e osteossarcoma parosteal

XVI.2 Técnicas moleculares

- ☐ **Rearranjos de USP6** – Cisto ósseo aneurismático
- ☐ **Rearranjos de GNAS** – Displasia fibrosa
- ☐ **Rearranjos de FOS e FOSB** – Osteoblastoma
- ☐ **Rearranjos de IDH1/2** – Condrossarcoma
- ☐ **Rearranjos de EWSR1 e CIC-DUX4** – Família Sarcoma de Ewing/PNET
- ☐ **Amplificação gênica de MDM2 e CDK4** – Osteossarcoma central de baixo grau e osteossarcoma paraosteal

XVII. Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer staging manual, 8th ed. Switzerland: Springer, 2017.

Baumhoer D, Amary F, Flanagan AM. An update of molecular pathology of bone tumors. Lessons learned from investigating samples by next generation sequencing. Genes Chromosomes Cancer. 2019;58(2):88-99.

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, O'Sullivan B, Mason M, Asamura H, et al. Union for International Cancer Control (UICC): TNM classification of malignant tumors, 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd, 2017.

Czerniak B. In Dorfman and Czerniak`s Bone Tumors, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.

Enneking WF, Spanier S, Goodman M. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orth Rel Res. 1980; 153:106-20.

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

Mangham DC, Athanasou NA. Guidelines for histopathological specimen examination and diagnostic reporting of primary bone tumours. Clin Sarcoma Res. 2011;1(1):6.

Rubin BC, Antonescu CR, Gannon FH, et al. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of bone. Arch Pathol Lab Me. 2010; 134(4): e1-7.

Santini-Araujo E, Kalil RK, Bertoni F, Park Y-K. Tumors and tumor-like lesions of bone. London: Springer-Verlag, 2015.

Schaefer IM, Hornick JL. Diagnostic Immunohistochemistry for Soft Tissue and Bone Tumors: An Update. Adv Anat Pathol. 2018;25(6):400-12.

CAPÍTULO 28

OVÁRIO – NEOPLASIAS

Margarida Maria Fernandes da Silva Moraes e Giovana Bachega Badiale Biagi

Introdução

Novos dados da literatura suscitam a adequação deste manual com revisão dos dados importantes, que permitam a mais exata classificação das lesões, com o intuito de melhor atendimento às pacientes. São adicionadas as modificações da FIGO (última edição de 2018), da OMS (edição 2014) e alguns dados da Sociedade Europeia da Patologia. As modificações enfocam principalmente as neoplasia epiteliais, as mais frequentes nestas gônadas, tubas uterinas e peritônio, com indicadores que se associam a prognóstico e abordagens clínicas.

Informes clínicos relevantes

Os ovários são retirados isolados, como parte de histerectomias e em fragmentos. Podem estar ou não acompanhados das tubas uterinas. Todos os espécimes dessa natureza devem ser recebidos acompanhados de história clínica detalhada com dados de idade, paridade, história menstrual, histórico de doenças (principalmente de neoplasias) e tratamentos pregressos (como quimioterapia pré-operatória, que pode alterar o aspecto morfológico e dificultar a determinação precisa do subtipo histológico), além da história familiar de câncer de mama/ovário/corpo do útero/intestino (que pode indicar síndromes com câncer ginecológico hereditário e a realização de testes complementares, como a pesquisa de alterações dos genes BRCA 1/2). Resultados de exames anatomopatológicos e/ou citopatológicos prévios devem também estar obrigatoriamente inclusos no pedido de exame.

Tumores ovarianos no "sensu lato" são detectados essencialmente por exame clínico e de imagem, principalmente ultrassonográficos. Os dados assim obtidos a partir desses métodos de avaliação, bem como resultados da pesquisa de marcadores tumorais (CA 125, CEA, CA 19.9, inibina, beta-HCG, AFP) devem ser do conhecimento do patologista, pois auxiliam na interpretação de possíveis diagnósticos diferenciais, incluindo a possibilidade de lesões metastáticas, principalmente quando se faz necessária uma opinião durante o ato cirúrgico. Se o exame durante o ato cirúrgico não for uma emergência determinada por um achado inesperado, deve estar baseado em todos os dados pregressos que permitam ao patologista exercer sua capacidade diagnóstica da maneira mais adequada possível.

Informações a respeito de problemas operatórios que possam resultar em ruptura capsular e/ou extravasamento de conteúdo de tumores císticos durante a cirurgia também devem ser fornecidas, bem como detalhes de espécimes cirúrgicos obtidos a partir de múltiplos sítios.

Códigos de topografia

C56 Ovário
C48.1 Partes especificadas do peritônio (feminino)
C48.2 Peritônio, não especificado (feminino)
C48.8 Lesão invasiva dos tecidos moles do retroperitônio e do peritônio (feminino)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Procedimento cirúrgico

IV. Exame macroscópico

IV.1 Procedimento(s)

- ☐ Ooforectomia direita
- ☐ Ooforectomia esquerda
- ☐ Salpingo-ooforectomia direita
- ☐ Salpingo-ooforectomia esquerda
- ☐ Salpingo-ooforectomia bilateral
- ☐ Ooforectomia subtotal direita
- ☐ Ooforectomia subtotal esquerda
- ☐ Histerectomia subtotal
- ☐ Histerectomia total
- ☐ Omentectomia
- ☐ Linfadenectomia (especificar) _____
- ☐ Biópsias peritoneais
- ☐ Apendicectomia
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

IV.2 Espécimes(s) recebido(s)

- ☐ Ovário direito
- ☐ Ovário esquerdo
- ☐ Tuba uterina direita
- ☐ Tuba uterina esquerda
- ☐ Útero
- ☐ Corpo uterino
- ☐ Colo uterino
- ☐ Omento
- ☐ Linfonodo(s) (especificar) _____
- ☐ Peritônio
- ☐ Apêndice cecal
- ☐ Outro(s) (especificar) _____
- ☐ Não especificado
- ☐ Não pode ser determinado

IV.3 Medidas do(s) espécime(s) ___ x ___ x ___ cm

IV.4 Integridade do espécime

Ovário direito

- ☐ Não aplicável
- ☐ Cápsula intacta
- ☐ Cápsula rota
- ☐ Fragmentado
- ☐ Outro (especificar) _____

Ovário esquerdo

- ☐ Não aplicável
- ☐ Cápsula intacta
- ☐ Cápsula rota
- ☐ Fragmentado
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.5 Localização do tumor

- ☐ Ovário direito
- ☐ Ovário esquerdo
- ☐ Ovários bilaterais
- ☐ Não especificado
- ☐ Outra (especificar) _____

IV.6 Envolvimento da superfície ovariana

- ☐ Presente
- ☐ Ausente
- ☐ Incerto/não pode ser determinado

IV.7 Tamanho do tumor

Ovário direito (se aplicável)

- ☐ Maior dimensão ___ cm
- ☐ Outras dimensões ___ x ___ cm
- ☐ Não pode ser determinado

Ovário esquerdo (se aplicável)

- ☐ Maior dimensão ___ cm
- ☐ Outras dimensões ___ x ___ cm
- ☐ Não pode ser determinado

Outro(s) órgão(s) ou estrutura(s) (especificar)

- ☐ Maior dimensão ___ cm
- ☐ Outras dimensões ___ x ___ cm
- ☐ Não pode ser determinado

IV.8 Características do tumor

- ☐ Descrever _____

1. **Exame microscópico**

V.1 Tipo histológico (neoplasias epiteliais não benignas)

- ☐ Tumor seroso borderline convencional (Tumor seroso proliferativo atípico)
- ☐ Tumor seroso borderline de padrão micropapilar
- ☐ Carcinoma seroso
- ☐ Tumor mucinosoborderline, tipo intestinal (Tumor mucinoso proliferativo atípico)
- ☐ Tumor mucinosoborderline, tipo endocervical-símile (tipo mulleriano ou seromucinoso)
- ☐ Carcinoma mucinoso
- ☐ Tumor endometrioideborderline
- ☐ Carcinoma endometrioide

- ☐ Tumor de células claras borderline
- ☐ Carcinoma de células claras
- ☐ Tumor de células transicionais borderline
- ☐ Carcinoma de células transicionais
- ☐ Tumor de Brenner, tipo maligno
- ☐ Tumor epitelial misto borderline (especificar tipos e porcentagens) _____
- ☐ Carcinoma misto (especificar tipos e porcentagens)_____
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Carcinossarcoma (tumor mesodérmico misto maligno)
- ☐ Outro (especificar) _____

V.2 Microinvasão

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal

V.3 Carcinoma intraepitelial

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

V.4 Carcinoma microinvasivo

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal
- ☐ Medidas do(s) foco(s) ___ x ___ mm

V.5 Graduação histológica

V.5.1 Sistema binário

- ☐ Baixo grau
- ☐ Alto grau
- ☐ Não aplicável

V.5.2 Sistema Figo

- ☐ Grau 1
- ☐ Grau 2
- ☐ Grau 3
- ☐ Não aplicável

V.5.3 Sistema OMS

- ☐ GX – Não pode ser avaliado
- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ G4 – Indiferenciado
- ☐ Não aplicável

V.6 Padrão de invasão

- ☐ Expansivo
- ☐ Infiltrativo

V.7 Invasão linfovascular

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.8 Implantes

- ☐ Implantes não invasivos
- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes (especificar sítios) _____

Tipo

- ☐ Desmoplásicos
- ☐ Epiteliais
- ☐ Implantes invasivos
- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes (especificar sítios) _____

V.9 Extensão de envolvimento tumoral

Ovário direito

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não aplicável
- ☐ Ovário esquerdo
- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não aplicável
- ☐ Tuba uterina direita
- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não aplicável
- ☐ Tuba uterina esquerda
- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não aplicável
- ☐ Omento
- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não aplicável
- ☐ Útero
- ☐ Ausente
- ☐ Presente (especificar local)
- ☐ Não aplicável
- ☐ Peritônio
- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não aplicável
- ☐ Outros órgãos/tecidos (especificar) _____

V.10 Linfonodos regionais (Tabela 1)

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliáveis
- ☐ Ausência de envolvimento tumoral ou metástases em ___ de ___ linfonodos dissecados (____/____)
- ☐ Envolvimento tumoral por tumor borderline em ___ de ___ linfonodos dissecados (____/____)
- ☐ Metástase de ____ em ____ de ____ linfonodos dissecados (____/___)

Tabela 1 Localização dos linfonodos regionais.

Local	Ausência		Com tumor	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
Obturador			_____/_____	_____/_____
Ilíaco externo			_____/_____	_____/_____
Ilíaco interno			_____/_____	_____/_____
Ilíaco comum			_____/_____	_____/_____
Para-aórtico			_____/_____	_____/_____
Inguinal			_____/_____	_____/_____
Pélvico, SOE			_____/_____	_____/_____
Retroperitoneal, SOE			_____/_____	_____/_____
Outro _____			_____/_____	_____/_____

V.11 Células neoplásicas em líquidos

- ☐ Lavado peritoneal
- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes
- ☐ Ascite
- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes
- ☐ Outros (especificar) _____

V.12 Achados adicionais

- ☐ Não identificados
- ☐ Endometriose
- ☐ Ovariana
- ☐ Extraovariana
- ☐ Endossalpingiose
- ☐ Outros, especificar lesão(ões) e sítio(s) _____

V.13 Estudos especiais

- ☐ Imuno-histoquímicos (especificar) _____
- ☐ Outros (especificar) _____

VI.Diagnóstico final

VI.1 Exemplo de diagnóstico final

Produto de salpingo-ooforectomia direita com linfadenectomia pélvica:

- ☐ Carcinoma seroso de alto grau do ovário, com comprometimento da superfície ovariana. Ausência de neoplasia na tuba uterina.
- ☐ Metástases em 2 de 10 linfonodos regionais (para-aórticos).
- ☐ Líquido ascítico positivo para células neoplásicas malignas.
- ☐ Estadiamento patológico: Figo IIIC.

1. 2 Estadiamento (Figo e TNM) das neoplasias do ovário

VI.2.1 Tumor limitado aos ovários (um ou ambos)

- ☐ IA – Tumor limitado a um ovário; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
- ☐ IB – Tumor limitado a ambos os ovários; cápsula intacta; ausência de tumor na superfície ovariana. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
- ☐ IC: Tumor limitado a 1 ou ambos ovários ou tuba uterina, com as seguintes alterações:
  - ☐ IC1: Dispersão cirúrgica

T1c1-N0-M0

- ☐ IC2: Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor na superfície ovariana ou na superfície tubária

T1c2-N0-M0

- ☐ IC3: Células malignas na ascite ou no lavado peritoneal

T1c3-N0-M0

VI.2.2Estadio II: Tumor envolve 1 ou ambos os ovários ou as tubas uterinas com extensão pélvica (abaixo da cintura pélvica) ou câncer peritoneal

T2-N0-M0

- ☐ IIA: Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários

T2a-N0-M0

- ☐ IIB: Extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos

T2b-N0-M0

VI.2.3 Estadio III: Tumor envolve um ou ambos ovários ou tubas uterinas, ou câncer peritoneal, com disseminação confirmada histologicamente ou citologicamente para além do peritônio pélvico e/ou metástases para os linfonodos retroperitoneais

T1/T2-N1-M0

- ☐ IIIA1: Apenas linfonodos retroperitoneais positivos (confirmado histologicamente ou citologicamente):
- ☐ IIIA1(i) Metástases até 10 mm de dimensão máxima
- ☐ IIIA1(ii) Metástases com mais do que 10 mm de dimensão máxima
- ☐ IIIA2: Envolvimento peritoneal extrapélvico microscópico (acima da cintura pélvica) com ou sem linfonodo retroperitoneal positivo

T3a2-N0/N1-M0

- ☐ IIIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve até 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais

T3b-N0/N1-M0

☐ IIIC: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com mais de 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais (inclui extensão do tumor para cápsula do fígado e baço, sem envolvimento do parênquima de outros órgãos).

T3c-N0/N1-M0

VI.2.4 Estadio IV: Metástases à distância excluindo metástases peritoneais

☐ Estadio IVA: Líquido pleural com citologia positiva
☐ Estadio IVB: Metástases parenquimais (incluindo fígado e baço) e metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal)

Qualquer T, qualquer N, M1

VI.3 TNM e Figo

Tabela 2-FIGO classificação de câncer de ovário, de tuba uterina e peritônio

Estadio I: Tumor confinado ao ovário ou à tuba uterina (s)
T1-N0-M0
IA: Tumor limitado a 1 ovário (cápsula intacta) ou a tuba uterina; sem tumor na superfície ovariana ou tubária; sem células malignas no líquido ascítico ou no lavado peritoneal.
T1a-N0-M0
IB: Tumor limitado a ambos os ovários; cápsula intacta ou tuba uterina; ausência de tumor na superfície ovariana ou na superfície da tuba. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal
T1b-N0-M0
IC: Tumor limitado a 1 ou ambos os ovários ou tubas uterinas, com as seguintes situações:
IC1: Dispersãocirúrgica
T1c1-N0-M0
IC2: Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor na superfície ovariana ou na superfície tubária
T1c2-N0-M0
IC3: Células malignas na ascite ou no lavado peritoneal
T1c3-N0-M0
Estadio II: Tumor envolve 1 ou ambos os ovários ou as tubas uterinas com extensão pélvica (abaixo da cintura pélvica) ou câncer peritoneal
T2-N0-M0
IIA: Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários
T2a-N0-M0
IIB: Extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos
T2b-N0-M0
Estadio III: Tumor envolve 1 ou ambos ovários ou tubas uterinas, ou câncer peritoneal, com disseminação confirmada histologicamente ou citologicamente para além do peritônio pélvico e/ou metástases para os linfonodos retroperitoneais
T1/T2-N1-M0
IIIA1: Apenas linfonodos retroperitoneais positivos (confirmado histologicamente ou citologicamente):
IIIA1(i) Metástases até10 mm de dimensão máxima
IIIA1(ii) Metástases com mais do que 10 mm de dimensão máxima
IIIA2: Envolvimento peritoneal extrapélvico microscópico (acima da cintura pélvica) com ou sem linfonodo retroperitoneal positivo
T3a2-N0/N1-M0
IIIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve até 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais
T3b-N0/N1-M0
IIIC: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com mais de 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais(inclui extensão do tumor para cápsula do fígado e baço, sem envolvimento do parênquima de outros órgãos).
T3c-N0/N1-M0
Estadio IV: Metástases à distância excluindo metástases peritoneais
Estadio IVA: Líquido pleural com citologia positiva Estadio IVB: Metástases parenquimais (incluindo fígado e baço) e metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal)
Qualquer T, qualquer N, M1

* **Nota:** Linfonodos regionais: hipogástricos (obturatórios), ilíacos comuns, ilíacos externos, ilíacos internos, sacrais laterais, para-aórticos, inguinais.

VI.4 Agrupamentos para estadiamento

VI.4.1 Figo

Tabela 3 Câncer de ovário, tuba uterina e peritônio: FIGO (2014) comparado com TNM classificação.

FIGO (tumor primário: Tov, Tft, Tp, or Tx)	UICC		
	T	N	M
Estadio			
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
	T3a	N1	M0
IIIB	T3b	N0	M0
	T3b	N1	M0
IIIC	T3c	N0–1	M0
	T3c	N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Linfonodos regionais (N)			
Nx	Linfonodo regional não pode ser		
N0	Ausência de metástases para linfonodos regionais		
N1	Presença de metástases para linfonodos regionais		
Metástases à distância (M)			
Mx	Metástases à distância não pode		
M0	Sem metástases à distância		
M1	Metástases à distância (excluindo metástases peritoneais)		

VII. Comentários

VII.1 Exame macroscópico

VII.1.1 Ovários e tubas uterinas são retirados isoladamente ou acompanham a ressecção do útero. Fragmentos do ovário, em cunha, podem ser obtidos para avaliação de infertilidade ou para tratamento de pequenos tumores benignos.

VII.1.2 Tumores ovarianos podem vir acompanhados da respectiva tuba e também associados ao útero. Para estadiamento de neoplasias ovarianas, o procedimento pode incluir omento, múltiplas biópsias do peritônio e dissecção de linfonodos. No caso de tumores mucinosos, o apêndice pode também ser retirado. Em pacientes jovens com desejo reprodutivo, pode ser realizada apenas a salpingo-ooforectomia unilateral e omentectomia.

VII.1.3 Tumores ovarianos podem ser sólidos, císticos ou ambos. Devem ter registrados peso, dimensões (três dimensões que matematicamente definem os sólidos de formas irregulares) ou diâmetro(s), que define(m) formas esféricas regulares e estruturas ovais (dois diâmetros ou três). A presença da tuba e sua integridade também devem ser documentadas.

Notam-se os aspectos da superfície externa, se lisa, brilhante, irregular, com papilas, áreas de laceração, hemorragias, aderências a outras estruturas. Indicar se há tumor na superfície, nas aderências, nas zonas de ruptura e as dimensões. Em caso de suspeita de invasão da parede e de microrrupturas, a área deve ser marcada com tinta nanquim para posterior identificação microscópica. Cortes da cápsula, de áreas da cápsula com suspeita de solução de continuidade, locais de aderências e margens de ressecção (se houver) devem ser incluídos para análise em blocos especificamente identificados. Em casos de tumores heterogêneos, com áreas de aspecto benigno, borderline ou maligno, a determinação do sítio específico de ruptura pode ser importante. Define-se o aspecto da superfície de corte.

No caso de lesões sólidas, o padrão geral, se firme ou macio, com microcistos ou macrocistos (fornecer o diâmetro do menor e do maior), de aspecto variegado, com cores variadas do branco ao rosa ou hemorrágico. Se lesão cística, anotar o tipo de conteúdo: seroso ou mucoide, límpido ou sanguinolento. O cisto é unilocular ou multilocular? Há torção? Hemorragia? Necrose? Descrever o revestimento interno: se liso, lustroso, com papilas, fornecendo medidas em porcentagem ou em dimensões centimétricas das excrescências papilares, medindo sempre as placas maiores e menores, e se tais papilas são isoladas ou coalescentes. Avaliar paredes em sua espessura, textura, eventual invasão por tecido neoplásico, presença de cistos.

Depois da descrição macroscópica, reservar alguns cortes para congelação (se houver suspeita de tumor de células esteroides, quando as colorações para gordura podem ser indicadas). A seguir, fixar o espécime em formalina tamponada a 10%. Se a lesão for cística, pode ser colocada vazia no fixador e/ou secções da parede podem ser enroladas (como as membranas placentárias) e recortadas depois de fixadas, o que permitirá maior apreciação das condições do epitélio da superfície interna. Se a lesão for sólida, ela deve ser recortada e as fatias de cerca de 1 cm de espessura fixadas para recorte posterior.

A regra geral de amostragem é de 1 corte por cm da maior dimensão do tumor. É clássico em estudo de lesões ovarianas submeter 1 corte por 1 a 2 cm do tumor, medido em sua maior dimensão. Indica-se uma secção por centímetro em relação ao maior eixo do tumor, se a lesão tiver menos do que 10 cm. Se a lesão tiver mais do que 10 cm, pode-se submeter dois cortes por centímetro, ao longo do maior eixo. Em algumas situações, o mais útil será submeter uma fatia inteira ao longo do eixo maior.Outra possibilidade é a de selecionar áreas de padrão variado e amostrar todas essas
áreas para estudo histológico.

Em casos de tumores obviamente malignos e homogêneos à macroscopia ou de lesões volumosas císticas uniloculares de paredes finas, a amostragem pode ser menos extensa do que um corte por centímetro da maior dimensão tumoral. Por outro lado, se o tumor possuir diferentes aspectos à superfície de corte ou à abertura dos cistos, a amostragem pode ser mais extensa do que um corte por centímetro, a fim de se analisar histologicamente todas as diferentes áreas.

Deve-se incluir a zona de junção entre o ovário e a trompa adjacente, cortes para avaliar a relação do tumor com a tuba e também o tecido ovariano residual junto ao tumor, se houver.

Ovários inteiros, com ou sem tuba anexa, frequentemente chegam ao patologista para avaliação diagnóstica durante o ato cirúrgico, por causa da suspeita de tumores. Lesões ovarianas de origem tumoral podem ser adequadamente estudadas durante o ato cirúrgico por imprints de raspados da superfície e/ou por cortes histológicos por exames de congelação. Na maior parte dos casos, apesar da amostragem limitada, é possível orientar o tratamento cirúrgico. No propósito de avaliação imediata, é fundamental a boa avaliação macroscópica da lesão. O material recebido a fresco permite o estudo da lesão por imprints.

A superfície do ovário deve ser delicadamente manipulada (evitando-se esfregá-la ou deixá-la secar) e deve ser cuidadosamente inspecionada para a detecção de lesões, pois o envolvimento tumoral da superfície ovariana em tumores restritos ao ovário possui implicações relacionadas ao estadiamento e, possivelmente, à terapêutica. Os cistos devem ser esvaziados e lavados com delicadeza para não haver deslocamento de eventuais crescimentos papilíferos. Os tumores sólidos devem ser seccionados com separação de fatia inteira de 0,5 a 1 cm de espessura para fixação ótima e recorte posterior. Em seguida, procede-se à fixação, que deve ser em formalina a 10%, na qual geralmente se usa volume de fixador correspondente a 10 vezes o volume da peça. Alguns fragmentos podem ser colocados em fixadores especiais para técnicas mais sofisticadas de avaliação (enzimas, hormônios, etc.) ou congelados.

VII.1.4 Tumores ovarianos mucinosos são geralmente volumosos e heterogêneos, e devem ser bem amostrados. Devem ser valorizadas áreas de aspecto sólido ou esponjoso, nas quais há maior probabilidade de se encontrar elemento borderline ou carcinomatoso (mas que também podem representar um conglomerado de cistos com secreção espessa, um componente fibromatoso, um tumor de Brenner ou teratoma associado ou ainda um nódulo mural, benigno ou maligno). No caso de tumores mucinosos císticos uniloculares de paredes finas volumosos, a amostragem pode ser menos extensa do que um corte por centímetro da maior dimensão tumoral. Já no caso de um tumor mucinoso predominantemente sólido, pode-se inicialmente obter um fragmento para cada 4 cm da maior dimensão do tumor e, se necessário, amostrar novamente a lesão com até um corte por centímetro de tumor sólido ou esponjoso, naqueles casos nos quais a amostragem adicional provavelmente vá impactar o diagnóstico.

Casos de tumores mucinososborderline com microinvasão, carcinoma intraepitelial (especialmente se este último for extenso e/ou multifocal), carcinoma microinvasivo ou invasão expansiva, assim como casos de tumores serosos borderline com microinvasão, carcinoma microinvasivo ou áreas de aspecto micropapilar possuem risco elevado de conter áreas de invasão estromal franca e devem ser amostrados extensamente com mais do que um corte por centímetro da maior dimensão do tumor. Teratomas sólidos e tumores germinativos malignos também devem ser amplamente amostrados. Em exame intraoperatório de congelação, se um tumor mucinoso possuir um componente sólido ou esponjoso significativo e os cortes de congelação obtidos da área mais sólida mostrarem morfologia benigna ou borderline, é prudente emitir um parecer provisório de “tumor mucinoso” e solicitar ao cirurgião que aguarde cortes adicionais do exame de parafina (com amostragem mais extensa, a partir da qual será obtido um diagnóstico mais preciso). O cirurgião deve ser alertado sobre a possibilidade de encontrar carcinoma no exame de parafina, a fim de que seja considerada a realização de procedimento de estadiamento, bem como deve ser informado sobre a possibilidade de se tratar de lesão metastática simulando tumor primário, principalmente se o tumor for bilateral e/ou houver Pseudomyxomaperitonei; em caso positivo, o apêndice deve ser retirado, e o estômago, os intestinos e o pâncreas devem ser examinados. Mais raramente, tumores mucinosos primários ovarianos originados em teratomas podem estar associados a Pseudomyxomaperitonei.

Quando o tumor envolve o ovário e a tuba uterina, pode ser impossível determinar o sítio primário da neoplasia. Mais frequentemente, o tumor é predominante no ovário e, pelos critérios atuais – nos quais se considera a massa dominante como critério principal na aferição do sítio primário –, o ovário é considerado sítio primário da neoplasia (ainda que, mais recentemente, a tuba uterina venha sendo cada vez mais implicada como fonte dos tumores epiteliais serosos – sobretudo carcinoma de alto grau – ovarianos, quando se considera a presença de lesões com morfologia de carcinoma intraepitelial na tuba uterina como critério principal na aferição da tuba como sítio primário da neoplasia e como fonte da massa tumoral dominante ovariana).

O ovário contralateral pode ser não dominante (conter tumor similar ao do ovário dominante, mas de dimensões menores), pode estar aparentemente envolvido por tumor metastático ou macroscopicamente normal. Implantes tumorais na superfície, múltiplos nódulos e invasão linfovascular hilar (esta última, pouco comum nos carcinomas primários de ovário) favorecem metástase.

Da mesma maneira, tumores com envolvimento predominante da superfície ovariana sem envolvimento do parênquima são mais provavelmente originados na tuba ou no peritônio. Se o tumor envolve ou está centrado principalmente no hilo ovariano, pode se tratar de metástase, como já referido, ou ainda de lesão primária originada naquela topografia.

Se a tuba apresentar tumor, fazer cortes representativos para avaliar a distribuição topográfica e a relação do tumor com o epitélio tubário.

Em pacientes submetidas a salpingo-ooforectomia profilática por mutações dos genes BRCA ou com suspeita de risco aumentada de câncer hereditário anexial/mamário, pequenos carcinomas na superfície ovariana, potencialmente letais, podem não ser detectados em razão de exame macroscópico subótimo. Nesses casos, todos os tecidos ovarianos e tubários devem ser seccionados seriadamente e incluídos para exame microscópico, mesmo que não haja alterações macroscópicas. O infundíbulo e a extremidade distal fimbriada (2 cm distais) devem ser amputados e seccionados longitudinalmente. O istmo e a ampola devem ser cortados transversalmente em intervalos de 2 a 3 mm (protocolo **SEE-FIM** – eccioninganextensivelyexaminingthe fimbria) (Figura 1).

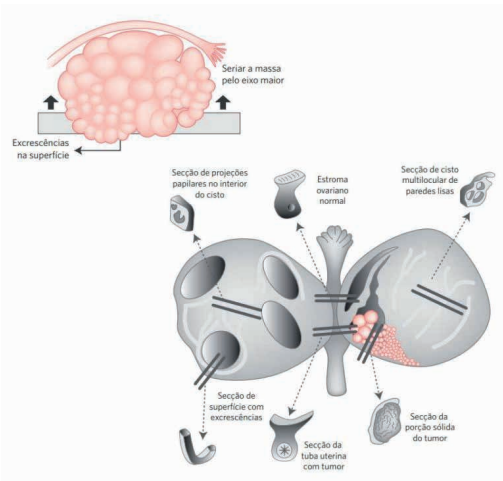


Figura 1 Salpingo-ooforectomia por tumor ovariano.

Se houver lesão tumoral na mucosa uterina, deve-se amostrá-la (conforme protocolo no capítulo 24 – Carcinomas do endométrio), documentando a ausência ou a presença e o padrão de acometimento miometrial ou outras lesões associadas, no intuito de se analisar a relação com a lesão tumoral ovariana (se são independentes ou metástases de um órgão para o outro). Na determinação da relação entre carcinomas endometrioides presentes em ovário(s) e útero (condição na qual existe possibilidade significativa de neoplasias sincrônicas independentes), é importante também a documentação da presença de endometriose e/ou de componente adenofibromatoso no tumor ovariano.

Já em carcinomas serosos de alto grau (bem como em carcinomas de células claras e carcinossarcomas) envolvendo múltiplos órgãos pélvicos (condição na qual é mais provável que se trate de uma única lesão primária gerando metástases para as outras topografias), é importante a avaliação detalhada do endométrio macroscopicamente não tumoral, com o intuito de se afastar lesão neoplásica primária endometrial com metástase para ovário.

Mediante omento com lesão(ões) tumoral(is) macroscópica(s), submeter cortes representativos da(s) lesão(ões). No caso de omentos (ou de tecidos de outras topografias) com implantes associados a tumores borderline ou a teratomas imaturos ovarianos, submeter múltiplos cortes para avaliação microscópica. Se for detectada a presença de implantes nas lâminas originais, recomenda-se realizar múltiplos novos cortes histológicos para afastar invasividade (no caso de implantes associados a tumores borderline) ou imaturidade histológica (no caso de implantes associados a teratomas imaturos), cuja presença possui conotação prognóstica e terapêutica. Na avaliação de omento macroscopicamente negativo, 5 a 10 secções devem ser submetidas à análise histológica, a fim de se detectar lesões microscópicas. Biópsias para estadiamento devem ser totalmente incluídas para exame histológico.

Para linfonodos com lesões macroscópicas, submeter cortes representativos. Linfonodos macroscopicamente negativos devem ser totalmente submetidos à análise histológica (idealmente um por cassete, a depender do tamanho). Os linfonodos menores do que 5 mm podem ser submetidos inteiros.

O apêndice cecal deve ser cuidadosamente avaliado para a presença de lesões em mucosa, serosa, parede e eventuais pontos de ruptura, em especial em casos de Pseudomyxomaperitonei, condição na qual deve ser totalmente incluído para análise microscópica quando macroscopicamente normal.

Tubas uterinas e ovários não tumorais: descrição adequada da tuba. Presença de fímbria ou não. Comprimento. Diâmetro maior e menor das áreas anatômicas correspondentes, ou seja, istmo, ampola e infundíbulo. Superfície externa. Condições da luz: patente, obliterada e sinais de laqueadura. Seccionar a cada 0,5 cm e incluir uma secção de cada região. Descrever a parede. O ovário deve ser pesado e medido em três dimensões. Descrever a superfície externa. Cortar ao longo do eixo maior e o hilo. Incluir um corte a cada 2 cm do ovário não tumoral (Figura 2).

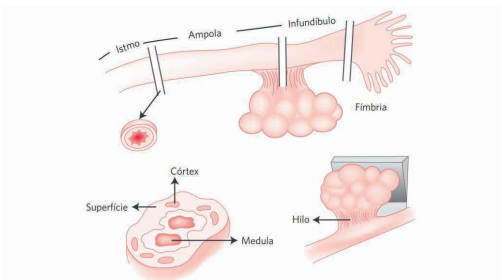


Figura 2 Anatomia da tuba uterina e do ovário.

VII.2 Laudo microscópico

As seguintes questões devem ser respondidas:

- ☐ Qual procedimento foi realizado? Quais órgãos ou estruturas estão presentes?
- ☐ Existe uma neoplasia?
- ☐ A cápsula está intacta ou rota? A neoplasia acomete a superfície ovariana?
- ☐ A neoplasia é epitelial? De tipo cordões sexuais/estroma? De células germinativas? Metastática?
- ☐ Em caso de tumor borderline: há microinvasão? Carcinoma intraepitelial? Carcinoma microinvasivo?
- ☐ O tumor envolve a tuba uterina adjacente ou o ligamento largo? Há envolvimento do ovário contralateral (se presente) e/ou de serosa tubária ou de paredes uterinas? O tumor acomete o omento? Há envolvimento de linfonodos?*
- ☐ As biópsias dos tecidos para estadiamento mostram metástases ou implantes? Eles são do tipo invasivo ou não invasivo?
- ☐ Em operações de tipo revisão ou second look: as aderências contêm neoplasia?

O laudo deve especificar os itens discutidos a seguir.

* **Nota:** Descrever o número de linfonodos com neoplasia e o número total de linfonodos examinados e especificar a localização.

VII.2.1 Em neoplasias epiteliais: tipo(s) de epitélio(s) presente(s)

Seroso, endometrioide, de células claras e mucinoso são os subtipos mais comuns de carcinoma primário de ovário. Apesar de a definição de tumores epiteliais mistos da OMS requerer que o segundo ou o terceiro componente represente mais de 10% do tumor, é recomendável que todos os diferentes subtipos morfológicos detectados sejam citados (mesmo que cada um individualmente não represente 10% do tumor), visto que mesmo a presença em quantidade mínima de um subtipo histológico mais agressivo pode ter implicação prognóstica desfavorável. Cabe aqui ressaltar que a descrição com quantificação dos diferentes componentes também pode ter implicação prognóstica e terapêutica em neoplasias não epiteliais, como em casos de tumores mistos germinativos malignos.

VII.2.2 Em neoplasias epiteliais: se o tumor é benigno, borderline ou maligno

VII.2.3 O grau de diferenciação

- ☐ Os carcinomas serosos do ovário (bem como os da tuba uterina e do peritônio) devem ser graduados em um sistema binário como de baixo ou alto grau. Essa distinção é baseada primariamente na avaliação de atipias nucleares na área em que o tumor tem a aparência mais atípica. Estudo recente demonstra que tal gradação binária é altamente reprodutível. No carcinoma seroso de baixo grau, os núcleos são uniformes com discreta atipia e com menos de 12 mitoses a cada 10 campos de grande aumento (o índice mitótico é de aproximadamente 2/10 campos de grande aumento). Não há necrose ou células gigantes multinucleadas. Os carcinomas serosos de alto grau mostram atipia nuclear de grau moderado a acentuado. Há mais de 12 mitoses a cada 10 campos de grande aumento. Necrose, células gigantes multinucleadas, bizarras, além de mitoses atípicas são frequentes. Carcinomas serosos de alto e baixo grau são doenças distintas.
- ☐ Carcinomas de células claras e carcinossarcomas são tumores de alto grau por definição (nestes últimos, é recomendável detalhar os componentes epitelial e mesenquimal, pois são informações que podem ter valor prognóstico).
- ☐ Carcinomas endometrioides devem ser graduados à maneira dos seus correspondentes uterinos, inclusive no que se refere a considerar a variante glandular de carcinoma seroso de alto grau em tumores com atipia citológica desproporcional ao grau arquitetural e extensa. Em tumores predominantemente sólidos, potencialmente diagnosticáveis como carcinomas endometrioides grau 3 (Figo), a possibilidade de carcinoma seroso de alto grau também deve ser afastada.
- ☐ Não há um sistema de graduação específico para carcinomas mucinosos. Recomenda-se que se utilize o mesmo sistema de graduação aplicado aos carcinomas endometrioides (p. ex., Figo).

VII.2.4 Graduação histológica de teratomas imaturos (e de seus implantes)

É realizada por meio da avaliação da quantidade de tecidos imaturos (embrionários). O elemento imaturo mais comumente presente e utilizado na graduação é o tecido neural imaturo (neuroepitélio). A diferença prognóstica e terapêutica mais importante é entre o grau I (baixo grau) e os graus II e III (alto grau). O diagnóstico de teratoma imaturo não é apropriado para casos ocasionais em que um ou poucos microfocos de tecido imaturo são detectados em teratomas císticos maduros típicos.

- ☐ Grau I – Raros focos de neuroepitélio (ocupando não mais do que um campo de pequeno aumento por/em qualquer lâmina).
- ☐ Grau II – O neuroepitélio ocupa mais do que 1 até 3 campos de pequeno aumento por/em qualquer lâmina.
- ☐ Grau III – Proeminente quantidade de neuroepitélio (4 ou mais campos de pequeno aumento por/em qualquer lâmina).
- ☐ Grau 0 (grau aplicado apenas a implantes tumorais) – Composto totalmente por tecidos maduros (geralmente tecido glial sem atividade mitótica).

VII.2.5 Graduação histológica de tumores de Sertoli-Leydig

Estes tumores são subdivididos em bem diferenciados, de diferenciação intermediária e pouco diferenciados, com base na forma e no grau de diferenciação tubular do componente de células de Sertoli (cuja quantidade – assim como ocorre com as células de Leydig – diminui com o aumento do grau da neoplasia) e na presença e na quantidade de estroma gonadal primitivo. Elementos heterólogos e/ou de padrão retiforme podem ser observados em todas as formas, exceto na bem diferenciada.

***VII.2.6 Detectar se o tumor está confinado à substância do ovário ou se está presente* na superfície ovariana**

VII.2.7 Tecidos envolvidos por tumor (tubas uterinas, omento, peritônio ou outros)

- ☐ Tuba uterina: especificar o sítio de envolvimento tumoral (serosa ou mucosa).
- ☐ Omento: especificar o aspecto macroscópico e medir o tamanho do maior depósito tumoral (para fins de estadiamento). Deve ser realizada extensa amostragem do omento se, na avaliação microscópica inicial, forem detectados implantes não invasivos, a fim de se excluir a presença de implantes invasivos (indicadores de pior prognóstico e de possível tratamento quimioterápico complementar).

VII.2.8 Citologia de líquidos

Deve ser correlacionada (feita conjuntamente) com a avaliação histopatológica, pois, em uma avaliação isolada de uma amostra citológica, a presença de células epiteliais serosas em líquido peritoneal de paciente portadora de tumor seroso borderline pode gerar um diagnóstico errôneo de citologia "positiva para células neoplásicas malignas". Incorporar o resultado do exame citopatológico ao laudo do exame histopatológico final.

Nota: As neoplasias de ovário epiteliais (principalmente as serosas) são frequentemente bilaterais. No caso de ambos os ovários estarem comprometidos, emitir laudo para cada um dos ovários seguindo o modelo fornecido. Acrescentar ao diagnóstico final os diagnósticos dos órgãos que frequentemente são ressecados em conjunto com os ovários neoplásicos.

VII.3 Tumores epiteliais – conceitos e definições

VII.3.1 Cistadenoma com atipia/proliferação focal

Tumor benigno com até 10% de área(s) com morfologia de padrão borderline. Em contrapartida, se qualquer área ou foco com morfologia de padrão borderline for encontrado no componente de superfície ovariana de um tumor seroso, é importante já classificar a neoplasia como tumor seroso borderline (em razão do potencial de comportamento mais agressivo com formação de implantes peritoneais).

VII.3.2 Tumor seroso borderline, variante micropapilar

Já é uma entidade reconhecida. Para tal diagnóstico, deve ser encontrada uma área de pelo menos 5 mm com características de tumor micropapilar (ou cribriforme) em um tumor seroso borderline convencional. O carcinoma seroso de baixo grau provavelmente se origina a partir de tumor seroso borderline de padrão micropapilar em sequência adenoma-carcinoma. São mais frequentemente bilaterais (no mínimo parcialmente), exofíticos e mais frequentemente associados a implantes peritoneais do que os tumores serosos borderline convencionais. Devem ser bem amostrados por causa também da maior probabilidade de conter focos de invasão estromal franca em comparação aos tumores serosos borderline convencionais.

VII.3.3 Implantes (apenas para tumores serosos ou seromucinososborderline)

A amostragem do tecido subjacente é crucial para avaliação de invasão.

VI.3.3.1 Implantes invasivos

- ☐ Podem macroscopicamente se apresentar sob a forma de pequenas massas estreladas.
- ☐ As glândulas são distribuídas desordenadamente, invadindo tecidos normais (principalmente o omento).
- ☐ Bordas irregulares.
- ☐ Reação fibrosa frouxa ou densa sem inflamação significativa.
- ☐ Proliferação epitelial geralmente dominante.
- ☐ Características nucleares de adenocarcinoma de baixo grau.
- ☐ Frequentemente associados a implantes não invasivos.

Nota: Um implante invasivo pode: (a) ser uma metástase de um tumor seroso borderline que contenha focos não amostrados (ocultos) de invasão; (b) representar o desenvolvimento de um carcinoma peritoneal primário independentemente do tumor seroso borderline a partir de foco de endossalpingiose; (c) ser resultado da proliferação de células neoplásicas implantadas em um microambiente mais permissível ao desenvolvimento de invasão estromal. É sinônimo de adenocarcinoma seroso de baixo grau. A maioria é encontrada no omento.

VII.3.3.2 Implantes não invasivos

- ☐ Extensão em septos fibrosos interlobulares do omento.
- ☐ Sem infiltração desordenada do tecido subjacente.

VII.3.3.2.1 Tipo desmoplásico

- ☐ A proliferação se apresenta macroscopicamente sob a forma de pequenas placas ou nódulos aderidos à superfície peritoneal.
- ☐ Dentro do omento, pode se apresentar sob a forma de finas traves esbranquiçadas de tecido fibroso representando septos expandidos entre lóbulos de gordura.
- ☐ Ninhos de células, glândulas e papilas proliferam em proeminente fundo de tecido fibroblástico ou de tecido de granulação denso (que tipicamente constitui mais de 50% ou a maioria da lesão), com margens bem definidas.

* **Nota:** Lesões "em placa" na superfície ovariana ou em septos por entre nódulos tumorais em tumores serosos borderline são denominadas autoimplantes e têm as mesmas características morfológicas dos implantes não invasivos do tipo desmoplásico.

VII.3.3.2.2 Tipo epitelial

- ☐ Pode aparecer como minúsculas lesões granulares.
- ☐ Preenche espaços submesoteliais.
- ☐ Proliferação com papilas ramificantes hierarquizadas, compostas predominantemente por células epiteliais
- ☐ Não há reação estromal.
- ☐ Presença de frequentes corpos psamomatosos.

VII.3.4 Microinvasão

Tumor ovariano epitelial com características borderline exibindo invasão inicial do estroma, caracterizado pela presença no estroma de células neoplásicas isoladas ou em pequenos grupos e com espaços claros ao redor, morfologicamente similares às células do componente não invasivo no que se refere ao grau de atipia nuclear, e com citoplasma amplo. Um ou mais focos podem estar presentes. Nenhum deve exceder 10 mm quadrados. Em artigos provenientes de eventos patrocinados, pelo NationalInstitutesof Health (NIH), alguns dados foram acrescentados sobre tumores borderline. Microinvasão: discussão sobre 3 ou 5 mm na maior dimensão (maior aceitação: 5 mm na maior dimensão). Lesões maiores do que 5 mm devem ser diagnosticadas como carcinomas (critérios mínimos: se há um diagnóstico de carcinoma, indicar o tamanho da área de invasão).

VII.3.5 Carcinoma microinvasivo

Origina-se em tumores borderline nos quais o componente não invasivo contém carcinoma intraepitelial (para tumores mucinosos, além de atipia acentuada associada a numerosas mitoses, alguns autores também consideram padrão intraglandularcribriforme e/ou crescimento intraglandular papilar sem estroma como critérios de carcinoma intraepitelial). Um ou mais focos podem estar presentes. Nenhum deve exceder 10 mm quadrados ou 5 mm na maior dimensão.

VII.4 Fatores e características morfológicas de valor prognóstico em neoplasias ovarianas epiteliais

VII.4.1 Tumores serosos borderline

- ☐ Estádio avançado ao diagnóstico: é o indicador prognóstico mais importante.
- ☐ Envolvimento da superfície ovariana: probabilidade marcadamente aumentada de disseminação extraovariana.
- ☐ Implantes extraovarianos (presentes em 20 a 40% dos casos): associados a risco significativo de recorrência e progressão para carcinoma invasivo. Implante invasivo é o indicador prognóstico mais importante em pacientes com doença em estádio avançado. Implantes não invasivos estão associados a cerca de 50% de recorrência (um terço dessas recorrências ocorrendo após 10 anos ou mais da ressecção do tumor primário) e a 25% de mortes por doença recorrente (na maioria das vezes, a doença recorrente é representada por carcinoma seroso de baixo grau) em estádios II e III.
- ☐ Arquitetura micropapilar: probabilidade aumentada de implantes extraovarianos (mesmo em tumores totalmente intracísticos; porém, na ausência de doença extraovariana, não tem significado prognóstico). Marcador de doença potencialmente mais agressiva e deve implicar avaliação detalhada de estádio e invasividade de implantes extraovarianos.
- ☐ Microinvasão: o padrão clássico (células isoladas, em pequenos grupos ou em papilas simples) não tem sido consistentemente demonstrado como indicador prognóstico adverso independentemente do estádio e da presença de implantes invasivos em tumores em estádio avançado. Já os padrões de microinvasão com micropapilas complexas, macropapilas invertidas e glândulas cribriformes menos comuns estão associados à maior probabilidade de lesão invasiva mais extensa e, portanto, a amostragem de tumores com esses padrões de microinvasão (considerados por alguns autores como tumores serosos borderline com carcinoma microinvasivo) deve ser extensa, no intuito de se excluir carcinoma seroso de baixo grau francamente invasivo.

- Envolvimento linfonodal: comum (cerca de 30% dos casos), geralmente associado à presença de implantes peritoneais e de endossalpingioselinfonodal (esta adjacente a ou aparentemente constituindo parte do depósito de tumor no linfonodo). Não possui associação significativa com prognóstico. A presença de agregados nodulares intralinfonodais de tumor medindo mais do que 1 mm (sem tecido linfoide de permeio, frequentemente associados a estroma desmoplásicoe a arquitetura micropapilar – que poderiam na realidade corresponder a adenocarcinoma seroso de baixo grau metastático) correlaciona-se a prognóstico adverso – característica esta, porém, não validada de maneira independente.

VII.4.2 Carcinomas (todos os subtipos)

Em doença avançada, o fator prognóstico mais importante é a presença ou não de doença residual depois do tratamento cirúrgico inicial. Mesmo pacientes em estádios avançados sem doença residual têm prognóstico consideravelmente melhor do que aquelas com doença residual mínima ou volumosa. Não é somente o tamanho da lesão residual que é importante, mas também o número de sítios de envolvimento por tumor residual (volume tumoral).

- O estádio é o principal fator prognóstico.
- Tipo histológico: para doença estádio I, os carcinomas endometrioides apresentam melhor sobrevida doença–específica em 10 anos (90%), em comparação aos carcinomas de células claras e mucinosos (70%) e aos carcinomas serosos (40%). Carcinomas de células claras, mucinosos e serosos de baixo grau não apresentam boa resposta à quimioterapia.
- Grau histológico: lesões bem diferenciadas têm prognóstico melhor do que as pouco diferenciadas, quando os estádios são comparáveis.

VII.4.3 Carcinomas serosos de alto grau

- O principal fator prognóstico em pacientes com neoplasias deste tipo (que frequentemente se apresentam em estádio avançado) é se o tumor foi completamente ressecado na primeira cirurgia, sem doença macroscópica residual.
- Linfócitos CD8-positivos intraepiteliais e perda de BRCA (câncer hereditário) estão associados a prognóstico favorável.

VII.4.4 Tumores endometrioides

- Borderline: tem excelente prognóstico (incluindo casos com microinvasãoou carcinoma intraepitelial).
- Carcinomas: possuem tendência a se apresentar em estádio inicial ao diagnóstico e menor frequência de ascite quando comparados a carcinomas serosos (mesmo em estádios mais avançados).

VII.4.5 Carcinomas de células claras

Têm taxas de sobrevida em 5 anos para doença em estádio I, intermediárias entre carcinomas serosos de alto grau (significativamente piores) e carcinomas endometrioides (significativamente melhores).

VII.4.6 Tumores mucinosos

- Borderline: são geralmente benignos. Apesar de dados de literatura escassos no que se refere a tumores com microinvasão e/ou carcinoma intraepitelial, o comportamento reportado também tem sido benigno em quase todos os casos. Relatos mais raros de estádio avançado e/ou morte por tumor podem estar relacionados a focos de invasão mais extensa não amostrados ou (mais provavelmente) a tumor metastático simulando tumor primário borderline, borderline com microinvasão, borderline com carcinoma intraepitelial ou mesmo microinvasivo. Metástases ovarianas também podem explicar recorrências em tumores diagnosticados como cistoadenomas de ovário.
- Carcinoma: o padrão de invasão do tipo expansivo/confluente tem se associado a melhor prognóstico quando comparado ao padrão de invasão do tipo infiltrativo. Cabe aqui ressaltar que este "pior prognóstico" associado ao padrão de invasão do tipo infiltrativo pode ser na realidade a lesão metastática em ovário simulando tumor primário, a qual mais comumente apresenta padrão de invasão infiltrativo. Vale também lembrar que o carcinoma mucinoso primário de ovário bilateral e/ou em estádio avançado é uma entidade rara, devendo ser afastada a possibilidade de metástases.

VII.5 Fatores e características morfológicas de valor prognóstico em algumas neoplasias ovarianas não epiteliais

☐ Tumores de células da granulosa: o estádio é o principal indicador prognóstico. Todos os tumores têm potencial de malignidade e podem desenvolver extensão extraovariana ou recorrências pélvicas/abdominais baixas. Em pacientes em estádio I (a maioria), idade mais jovem, tamanho maior do que 5 cm, atividade mitótica de mais do que 5 mitoses por cada 10 CGA, invasão linfovascular, ruptura tumoral e aneuploidia se associaram a pior prognóstico (em tumores do tipo adulto) em alguns estudos.
☐ Tecoma: raramente um tecomaluteinizado com atipias e atividade mitótica pode metastatizar. Pacientes com tecomasluteinizados associados à peritonite esclerosante podem evoluir com obstrução intestinal, que pode levar à morte, porém não têm sido relatadas recorrências ou metástases. A maioria dos tumores do tipo convencional e luteinizado é benigna, com raras exceções. Em virtude da associação com hiperplasia ou carcinoma endometrial, é indicada amostragem do endométrio.
☐ Fibromas celulares e fibromas celulares mitoticamente ativos: raramente fibromas celulares recorrem na pelve ou no abdome superior (ou porção superior do abdome), com frequência após longo intervalo, particularmente se havia aderências ou ruptura tumoral por ocasião do diagnóstico, condições nas quais o seguimento a longo prazo deve ser realizado.
☐ Tumores de Sertoli-Leydig: estádio, grau de diferenciação, ruptura tumoral, presença de componente retiforme ou elementos heterólogos. Tumores pobremente diferenciados, bem como tumores com elementos retiformes ou heterólogosmesenquimais, geralmente estão associados a um comportamento mais agressivo.
☐ Tumores dos cordões sexuais/estroma de tipo misto ou não classificados: os tumores de cordão sexual com túbulos anulares associados à síndrome de Peutz-Jeghers geralmente são benignos; 25% dos tumores não associados a essa síndrome têm comportamento maligno. Tumores de padrão infiltrativo e aqueles com 3 a 4 mitoses por cada 10 campos de grande aumento são agressivos. No entanto, é difícil a avaliação de casos individuais. Alguns tumores produzem hormônio antimülleriano e/ou alfa-inibina, e esses marcadores tumorais podem ser úteis para monitorar o curso da doença.
☐ Tumores de células esteroidais: pouco menos da metade dos tumores de células esteroidais é maligna. Estes em geral têm tamanho de 7 cm ou mais, atipia nuclear grau moderado a acentuado, 2 ou mais mitoses por 10 CGA, áreas de hemorragia e necrose. Ocasionalmente, à maneira de outras neoplasias endócrinas, o comportamento pode ser imprevisível, e tumores sem as características mencionadas podem ter um comportamento agressivo. Já o luteoma estromal e os tumores de células de Leydig são benignos.
☐ Struma ovarii (casos proliferantes): aderências, ascite (maior ou igual a 1 L) ou ruptura na serosa.
☐ Carcinoma em teratoma: a disseminação extraovariana está associada a pior prognóstico. Características favoráveis em tumores estádio I: melhor grau de diferenciação e ausência de invasão angiolinfática.
☐ Tumor dos seios endodérmicos: estádio III ou IV e tumores com citorreduçãosubótima estão associados a prognóstico menos favorável.

VII.6 Características associadas a metástases ovarianas

☐ Envolvimento bilateral.
☐ Tamanho relativamente pequeno (menor do que 13 cm).
☐ Padrão nodular de envolvimento, com variados padrões de crescimento dos nódulos.
☐ Padrão de invasão estromalinfiltrativo.
☐ Depósitos tumorais microscópicos na superfície.
☐ Invasão linfovascular proeminente (especialmente no hilo).
☐ Infiltração de células isoladas e células em anel de sinete.
☐ Células flutuando em mucina.
☐ Disseminação extraovariana.
☐ Nenhum desses aspectos é patognomônico de metástase. Carcinomas mucinosos metastáticos em ovário podem simular qualquer padrão citoarquitetural de neoplasia mucinosa primária (carcinoma, borderline e suas variantes, cistoadenoma). Algumas metástases, como de adenocarcinomas cervicais e colorretais, podem ser não incomumente unilaterais e volumosas.

VII.7 Lesões mucinosas peritoneais associadas a lesões ovarianas

VI.7.1 Pseudomyxoma peritonei

Por muitos anos esta síndrome (definida como a presença de ascite mucinosa, frequentemente volumosa e extensa, contendo um número variado de células epiteliais mucossecretoras) foi interpretada como manifestação secundária a disseminação peritoneal de tumor mucinoso borderline de tipo intestinal primário do ovário. Na última década, vários estudos indicaram que esta condição é mais comumente associada à ruptura de tumor mucinoso de baixo grau primário do apêndice cecal.

Pseudomixoma peritoneal ou Pseudomyxomaperitonei é essencialmente um termo clínico (e não um diagnóstico anatomopatológico), no qual podem ser utilizados os termos:

- ☐ Adenomucinose peritoneal disseminada: quando há predomínio de mucina, com quantidade escassa de epitélio, o qual exibe aspecto morfológico benigno, hiperplásico e/ou com atipia/displasia de baixo grau. Esta condição está mais tipicamente relacionada a lesões mucinosas císticas rotas de baixo grau do apêndice cecal (daí a possibilidade da utilização alternativa do termo neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice disseminada para estes casos). Não devem ser utilizadas as terminologias "tumor borderline" ou "tumor de baixo potencial de malignidade" (que poderiam remeter a lesões primárias ovarianas, excepcionais nestes casos). Do mesmo modo, a fim de se distinguir esta condição de variantes altamente proliferativas e agressivas, também é recomendável não utilizar a terminologia "carcinoma mucinoso" (bem diferenciado). Segundo alguns autores, apesar de se tratar de condição relativamente indolente, com baixas taxas de proliferação, ausência de invasão de tecido adiposo do omento, metástase linfonodal ou disseminação extra-abdominal, o uso da terminologia "carcinomatose mucinosa peritoneal de baixo grau" nestes casos poderia ser justificado pela morbimortalidade significativa associada à obstrução intestinal recorrente.
- ☐ Adenocarcinoma mucinoso metastático ou carcinomatose mucinosa peritoneal de alto grau: quando há quantidade importante de células epiteliais malignas, incluindo células em anel de sinete. Trata-se de uma condição clinicamente agressiva, com altas taxas de proliferação e pode derivar de qualquer carcinoma mucinoso.

VII.8 Critérios para o diagnóstico de carcinoma primário da tuba uterina (OMS)

1. O tumor deve estar macroscopicamente localizado dentro da tuba ou em sua extremidade fimbriada.
2. O útero e os ovários não devem conter carcinoma ou, se presente, este deve ser claramente diferente da lesão tubária:

- ☐ A presença de carcinoma intraepitelial na mucosa tubária adjacente ao carcinoma pode ser útil para auxiliar na confirmação do sítio primário tubário da neoplasia.
- ☐ A maioria dos carcinomas tubários é de tipo seroso ou endometrioide.
- ☐ A localização em extremidade fimbriada pode ter implicação prognóstica desfavorável (em comparação a tumores em outras topografias tubárias) por causa do acesso facilitado das células neoplásicas à cavidade peritoneal.

VII.9 Critérios para o diagnóstico de carcinoma primário do peritônio (GOG)

1. Ambos os ovários devem ser normais em tamanho ou aumentados por processo benigno.
2. O envolvimento em sítios extraovarianos deve ser mais extenso do que o envolvimento da superfície de qualquer um dos ovários.

O envolvimento tumoral ovariano deve ser inexistente, ou confinado ao epitélio de superfície sem invasão estromal ou envolver o estroma cortical com dimensões tumorais menores do que 5 x 5 mm:

- ☐ A maioria dos carcinomas primários do peritônio é do tipo seroso.
- ☐ Se há histórico de ooforectomia, o laudo deve ser revisto para confirmar ausência de carcinoma. Se a ooforectomia ocorreu nos últimos 5 anos, deve ser realizada revisão de lâminas para documentar ausência de carcinoma. Tumores primários do colo do útero, endométrio, ovários e tubas devem ser excluídos.

VII.10 Imuno-histoquímica

Deve ser sempre interpretada com base nos achados clínicos, intraoperatórios, macroscópicos e microscópicos. Na maioria dos casos, a análise cuidadosa dos dados morfológicos permite a distinção confiável entre tumores primários e metastáticos. Além disso, é importante ressaltar que a obtenção de cortes adicionais de tecido tumoral pode ser mais elucidativa do que a realização de exame imuno-histoquímico.

A seguir, serão apresentadas algumas informações sobre imuno-histoquímica em neoplasias ovarianas epiteliais (primárias e metastáticas) e germinativas.

VII.10.1 Imunofenótipos de carcinomas ovarianos (Tabela 4)

Observações:

- ☐ Tumores mucinosos de tipo mulleriano: positivos para CK7, CA125, RE e RP.
- ☐ CK7: carcinomas colorretais com fenótipo mucinoso frequentemente exibem positividade focal.
- ☐ CK20: a imunoexpressão costuma ser heterogênea nos tumores primários ovarianos, tendendo a ser mais difusa em áreas mais atípicas (borderline e carcinomatosas). Carcinomas colorretais com fenótipo mucinoso frequentemente exibem positividade difusa.
- ☐ CDX2: células de diferenciação escamosa morular em carcinomas endometrioides são comumente positivas.
- ☐ WT1: é mais frequentemente positivo em carcinomas serosos de origem tubo/ ovariana/peritoneal do que em carcinomas serosos primários do endométrio.
- ☐ TTF1: pode ser positivo em adenocarcinomas uterinos e ovarianos.
- ☐ P16: pode ser negativo em adenocarcinomas cervicais (do colo uterino) não relacionados a HPV.
- ☐ Betacatenina: muito mais frequentemente positiva (nuclear) em carcinomas mucinosos colorretais metastáticos do que em carcinomas mucinosos primários de ovário. Células de diferenciação escamosa morular em carcinomas endometrioides são comumente positivas.
- ☐ HNF1-beta: frequentemente positivo em carcinomas de células claras.
- ☐ PAX 8: carcinomas serosos (ou endometrioides) ovarianos são geralmente positivos; carcinomas de mama (que podem ser WT1 positivos) são geralmente negativos.
- ☐ DPC4: negativo em 50% dos adenocarcinomas ductais do pâncreas.
- ☐ CD10: positivo em carcinomas de células claras renais.
- ☐ P63, uroplaquina, trombomodulina, CK20: positivos em carcinomas transicionais urinários e negativos nos carcinomas ovarianos de padrão transicional. Positivos em tumores de Brenner (benignos e borderline; p63: negativo nos malignos).

Tabela 4 Imunofenótipos de carcinomas ovarianos (padrões mais comuns).

	CK7	CK20	CA125	CEA	RE	CDX2	CA19.9	WT1	TTF1	P16	GCDF P15
Ovariano seroso P	D	N	D	N	T	N	N	D	N	D	N
Ovariano endometrioide P	D	N	D	N	D	N, F	N	N	N	N	N
Ovariano de células claras P	D	N	D	N	N	N	N	N	N	N	N
Ovariano mucinoso, de tipo gastrointestinal	D, F	F, D	N	F, D	N	F	D	N	N	N	N
Cervical uterino M	D	N	D	D	N,F	N	N	N	N	D	N
Colorretal M	N	D	N	D	N	D	D	N	N	N, F	N
Apêndice cecal M	N	D	N	D	N	D	T	N	N	N	N
Gástrico M	T	T	T	F,D	N	T	T	N	N	N	N
Pancreático M	T	T	T	F,D	N	F,D	F,D	N	N	N	N
Biliar M	T	T	N	F,D	N	F,D	F,D	N	N	N	N
Mama M	D	N	N,F	N	T	N	N	N	N	N	F,D
Pulmonar M	D	N	N	T	N	N	N	N	D	N	N
Renal de células claras M	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

D: difuso; N: negativo; F: focal; T: todas as possibilidades; P: primário; M: metastático.

VII.10.2 Imunofenótipos de neoplasias germinativas ovarianas

Tabela 5 Imunofenótipos de neoplasias germinativas ovarianas (padrões mais comuns).

	Carcinoma embrionário	Tumor dos seios endodérmicos	Disgerminoma
CK	+, membrana	+, citoplasma	–
CK7	variável	–	–
EMA	–	–	–
CD30	+, membrana	–	–
CD117	–	–	+, membrana
D2-40	–	–	+
OCT4	+, núcleo	–	+
NANOG	+, núcleo	–	+
SALL-4	+, núcleo	+	+
SOX2	+, núcleo	–	–
GLIP-3	–	+	–
AFP	–	+	–

Notas:

AFP: muitos tumores dos seios endodérmicos são apenas focalmente positivos e alguns podem ser mesmo negativos.

PLAP: comumente positivo em disgerminoma e em tumor dos seios endodérmicos.

Beta-HCG: positivo citoplasmático em células sinciciotrofoblásticas de disgerminomas (e também em carcinomas com diferenciação trofoblástica).

OCT4 e glipican-3 (GLIP-3): podem ser positivos em carcinomas de células claras.

VII.11 Exames complementares em tumores de cordão sexual-estroma

- ☐ 11.1 Reticulina
- ☐ Rica e pericelular no tecoma.
- ☐ Pobre e alveolar nos tumores de células da granulosa.
- ☐ 11.2 Imuno-histoquímica
- ☐ CK7 e EMA: negativos.
- ☐ EMA pode ser positivo em tumor de células da granulosa juvenil.
- ☐ AE1/AE3: pode ser positivo em vários tumores de cordão sexual-estroma.
- ☐ Vimentina, inibina e calretinina: geralmente positivos.
- ☐ Inibina pode ser negativa (inclusive em tumores de células da granulosa do tipo adulto típicos) e também comumente em fibromas e tumores de Sertoli-Leydig pobremente diferenciados.
- ☐ Inibina e calretinina (fortemente) positivas em células luteinizadas não neoplásicas.
- ☐ WT1, melan–A, receptores hormonais, CD10, CD99, S100: podem ser positivos.
- ☐ WT1: útil na distinção de tumores endometrioides.
- ☐ CD56: forte sensibilidade.
- ☐ CD10: negativo em fibromas; positivo em tumor estromal microcístico positivo; a positividade é mais forte em sarcomas estromais endometrioides do que em tumores de cordão sexual-estroma (nestes últimos, geralmente é de baixa intensidade).
- ☐ Tumores de células esteroidais: HMB-45 e melan–A: positivos; MART-1: negativo.

VII.12 Classificação das neoplasias ovarianas, de tipo epitélio/estroma, segundo a última edição destas lesões pela OMS e pelos respectivos códigos internacionais de doenças

VII.12.1 Tumores serosos

Malignos

- ☐ Adenocarcinoma 8441/3
- ☐ Adenocarcinomapapilífero de superfície 8461/3
- ☐ Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno) 9014/3
- ☐ Borderline 8442/1
- ☐ Tumor cístico papilífero 8462/1
- ☐ Tumor papilífero de superfície 8463/1
- ☐ Adenofibroma, cistoadenofibroma 9014/1

Benignos

- ☐ Cistoadenoma 8441/0
- ☐ Cistoadenoma papilífero 8460/0
- ☐ Papiloma de superfície 8461/0
- ☐ Adenofibroma, cistoadenofibroma 9040/0

VII.12.2 Tumores mucinosos

Malignos

- ☐ Adenocarcinoma 8480/3
- ☐ Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno) 9015/3
- ☐ Borderline 8472/1
- ☐ Tipo intestinal
- ☐ Endocervical-símile

Benignos

- ☐ Cistoadenoma 8470/0
- ☐ Adenofibroma e cistoadenofibroma 9015/0
- ☐ Tumor cístico mucinoso com nódulos murais
- ☐ Tumor cístico mucinoso com Pseudomyxoma peritonei 8480/3

VII.12.3 Tumores endometrioides incluindo variantes com diferenciação escamosa

Malignos

- ☐ Adenocarcinoma, SOE 8380/3
- ☐ Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno) 8381/3
- ☐ Tumor mulleriano misto maligno (carcinossarcoma) 8950/3
- ☐ Adenossarcoma 8933/3
- ☐ Sarcoma estromalendometrioide (baixo grau) 8930/3
- ☐ Sarcoma indiferenciado ovariano 8805/3

Borderline

- ☐ Tumor cístico 8380/1
- ☐ Adenofibroma e cistoadenofibroma 8381/1

Benignos

- ☐ Cistoadenoma 8380/0
- ☐ Adenofibroma e cistoadenofibroma 8381/0

VII.12.4 Tumores de células claras

Malignos

- ☐ Adenocarcinoma 8310/3
- ☐ Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno 8313/3

Borderline

- ☐ Tumor cistico 8380/1
- ☐ Adenofibroma e cistoadenofibroma 8381/1

Benignos

- ☐ Cistoadenoma 8380/0
- ☐ Adenofibroma e cistoadenofibroma 8381/0

VII.12.5 Tumores de células transicionais

Malignos

- ☐ Carcinoma de células transicionais (tipo não Brenner) 8120/3
- ☐ Tumor de Brenner maligno 9000/3

Borderline

- ☐ Tumor de Brenner borderline 9001/1
- ☐ Variante proliferante 9001/1

Benignos

- ☐ Tumor de Brenner 9000/0
- ☐ Variante metaplásica 9000/0

VII.12.6 Tumores de células escamosas

- ☐ Carcinoma espinocelular 8070/3
- ☐ Cisto epidermoide 3341/0

VII.12.7 Tumores epiteliais mistos (especificar componentes)

Definidos como mistura de 2 ou mais elementos dos 5 tipos principais: seroso, mucinoso, endometrioide, de células claras e Brenner/transicional. O segundo e/ou terceiro tipos devem representar pelo menos 10% do tumor epitelial.

- ☐ Maligno 8323/3
- ☐ Borderline 8323/1
- ☐ Benigno 8323/0

VII.12.8 Tumores indiferenciados e não classificados

- ☐ Carcinoma indiferenciado 8020/3
- ☐ Adenocarcinoma, SOE 8140/3

VII.13 Classificação dos tumores de cordões sexuais-estroma (OMS)

VII.13.1 Tumores de células da granulosa-estromais

Grupo de tumores de células da granulosa

- ☐ Tipo adulto 8620/1
- ☐ Tipo juvenil 8622/1

Grupo tecoma-fibroma

- ☐ Tecoma, SOE 8600/0
- ☐ Típico 8600/0
- ☐ Luteinizado 8601/0
- ☐ Fibroma 8810/0
- ☐ Fibroma celular 8810/1
- ☐ Fibrossarcoma 8810/3
- ☐ Tumor estromal com componente mínimo de cordões sexuais 8593/1
- ☐ Tumor estromal esclerosante 8602/0
- ☐ Tumor estromal com células em anel de sinete
- ☐ Não classificado (fibrotecoma)

VII.13.2 Grupo de tumores de células de Sertoli–estromais

Grupo de tumor de células de Sertoli-Leydig

- ☐ Bem diferenciado 8631/0
- ☐ De diferenciação intermediária 8631/1
- ☐ Variante com elementos heterólogos 8634/1
- ☐ Pouco diferenciado (sarcomatoide) 8631/3
- ☐ Variante com elementos heterólogos 8634/3
- ☐ Retiforme 8633/1
- ☐ Variante com elementos heterólogos 8634/1

Tumor de células de Sertoli 8640/1

Tumor de células de Leydig-estromal

VII.13.3 Tumores de cordões sexuais-estroma mistos ou não classificados

Tumor de cordões sexuais com túbulos anulares 8623/1

- ☐ Variante associada com síndrome de Peutz-Jeghers

Ginandroblastoma 8632/1

Tumor de cordões sexuais-estroma, não classificado 8590/1

VII.13.4 Tumores de células esteroidais

- ☐ Luteoma estromal 8610/0

Grupo de tumores de células de Leydig

- ☐ Tumor de células hilares 8660/0
- ☐ Tumor de células de Leydig, tipo não hilar 8650/1
- ☐ Tumor de células de Leydig, SOE 8650/1
- ☐ Tumor de células esteroidais, SOE
- ☐ Bem diferenciado 8670/0
- ☐ Maligno 8670/3

VII.14 Tumores germinativos

- ☐ Disgerminoma 9060/3
- ☐ Tumor dos seios endodérmicos 9071/3
- ☐ Carcinoma embrionário 9070/3
- ☐ Coriocarcinoma 9100/3
- ☐ Poliembrioma 9072/3

- ☐ Teratoma imaturo (especificar grau) 9080/3
- ☐ Teratoma com transformação maligna 8070/3
- ☐ Tumor germinativo maligno misto (especificar componentes e porcentagens) 9085/3
- ☐ Teratoma maduro 9080/0
- ☐ Teratoma monodérmico (especificar tipo) _____

VIII. Considerações gerais

Carcinomas serosos são os mais comuns no ovário e na tuba. Mais de 90% dos carcinomas tubários e ovarianos são serosos ou endometrioides de alto grau. Os carcinomas serosos podem ser classificados em alto grau e baixo grau, ajustando à sua biologia. Carcinomas serosos de alto grau têm alta frequência de mutações no TP53. Carcinomas serosos de baixo grau são frequentemente associados com tumores borderline e contêm mutações no BRAF e KRAS, com TP53 do tipo selvagem. A maioria dos Carcinomas serosos moderadamente diferenciados possuem mutações no TP53 e deve ser associado a tumores de alto grau.

Os dados da avaliação macroscópica e histológica cuidadosa, com informação sobre o tipo de neoplasia, sua exata classificação e extensão continuam representando o padrão ouro para orientação terapêutica.

A associação com os dados da patologia molecular e informações genéticas contribuem para orientar o tratamento, atualmente disponíveis, de algumas formas destas lesões e para fornecer dados para descobertas de futuros novos tratamentos

IV.Bibliografia

Baker P, Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors. Inter J Gynecol Pathology 2004; 24:39-55.

Baker P, Oliva E. A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. Inter J Gynecol Pathology 2008; 27:353-65.

Cho KR.Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules, and mice.ArchPathol Lab Med. 2009 Nov;133(11):1775-81. doi: 10.1043/1543-2165-133.11.1775

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary. 2012. Disponível em: https://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Ovary_12protocol.pdf; acessado em: 19 de setembro de 2013.

Domizio P, Lowe D. Oophorectomy for neoplasia. In: Reporting Histopathology Sections. London: Chapman & Hall Medical, 1997.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA (eds.). AJCC cancer staging handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Hermanek P, Gospodarowicz, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. Ovarian cancer. In: Prognostic factors in cancer. New York: Springer, 1995.

Hruban RH, Westra WH, Phelps TH, Isacson C. Ovary and fallopian tube. In: Surgical pathology pissection: an illustrated guide. 2. ed. New York: Springer, 2003.

Jonathan S. Berek Sean T. Kehoe Lalit Kumar Michael Friedlander; FIGO CANCER REPORT 2018 . Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. 11 October 2018

Kurman RJ, Shih IEM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. Int J GynecolPathol 2008; 27:151-60.

Kurman RJ (ed.). Blaustein's pathology of the female genital tract. 6. ed. New York: Springer, 2011.

Lester SC. Gynecological and perinatal pathology. In: Lester SC (ed.). Manual of surgical pathology. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2010.

TL R Duska E C Kohn. The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_8, November 2017, Pages viii8–viii12

McCluggage WG. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. J ClinPathol 2008; 61:152-63.

Reichert RA (ed.). Diagnostic gynecologic and obstetric pathology: an atlas and text. Philadelphia: WoltersKluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Robboy SJ, Anderson MC, Russell P (eds.). Robboy's Pathology of the female reproductive tract. 2. ed. London: Churchill Livingstone, 2008.

Rosai J (ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9. ed. Saint Louis: Mosby, 2004.

Santin CA, Garrido AS, Feijó A, Alvarez MCR. Parâmetos histológicos predictivos em los tumores serosos limítrofes del ovário. Patologia Rev Latino-Am 2003; 41:129-39.

Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligaments. In: Atlas of Tumor Pathology. Washington: AFIP, 1998.

Silverberg SG. Diagnostic problems in gynecologic pathology. California tumor tissue registry. 115 Semi-Annual Seminar December 7, 2003, San Francisco, CA.

Silverberg S. Borderline ovarian tumors: consensus, controversy, and continuing challenges. Pathol Case Rev 2006; 11:9-17.

Soslow RA (ed.). Current Concepts in gynecologic pathology: epithelial tumors of the gynecologic tract. Surgical pathology clinics. Philadelphia: Saunders, 2011.

Soslow RA, Tornos C (eds.). Diagnostic pathology of ovarian tumors. New York: Springer, 2011.

Tavassoli FA, Deville P (eds.). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC, 2003.

Wilkinson N, McCluggage WG. Standards and datasets for reporting cancers. Datasets for the histopathological reporting of neoplasms of the ovaries and fallopian tubes and primary carcinomas of the peritoneum. 3. ed. The Royal CollegeofPathologist, 2010.

CAPÍTULO 29

PÂNCREAS – NEOPLASIAS

Simone Marcia dos Santos Machado

Códigos de topografia

C25 Neoplasia maligna do pâncreas
C25.0 Neoplasia maligna da cabeça do pâncreas
C25.1 Neoplasia maligna do corpo do pâncreas
C25.2 Neoplasia maligna da cauda do pâncreas
C25.3 Neoplasia maligna do canal pancreático
C25.4 Neoplasia maligna do pâncreas endócrino
C25.7 Neoplasia maligna de outras partes do pâncreas
C25.8 Neoplasia maligna do pâncreas com lesão invasiva
C25.9 Neoplasia maligna do pâncreas, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ Massa palpável
- ☐ Diabete melito
- ☐ Icterícia
- ☐ Úlceras digestivas
- ☐ Perda de peso
- ☐ Antecedente de pancreatite
- ☐ Diarreia
- ☐ Dosagem sérica de Ca19.9 pré-operatório
- ☐ Dosagem sérica de CEA pré-operatório
- ☐ Peptídeos séricos
- ☐ Outros tumores endócrinos

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional (enucleação)
- ☐ Duodenopancreatectomia (cirurgia de Whipple)
- ☐ Pancreatectomia distal (cauda do pâncreas + esplenectomia)
- ☐ Pancreatectomia total (pâncreas + baço)
- ☐ Gastroduodenopancreatectomia total (pâncreas + segmento gástrico + baço)
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Órgãos presentes na peça cirúrgica

Pâncreas

- ☐ Total
- ☐ Segmento ____ Peso ____ kg
- ☐ Extensão ___ x ___ x ___ cm

Papila

- ☐ Alterações _____

Ducto biliar comum

- ☐ Extensão ____ cm
- ☐ Parede ____ cm
- ☐ Calibre ____ cm
- ☐ Cálculo____

Ducto pancreático

- ☐ Extensão ____ cm
- ☐ Parede ____ cm
- ☐ Calibre ____ cm
- ☐ Cálculo____

Ducto pancreático acessório

- ☐ Extensão ____ cm
- ☐ Parede ____ cm
- ☐ Calibre ____ cm
- ☐ Cálculo____

Duodeno

- ☐ Extensão de segmento _____ cm
- ☐ Mucosa
- ☐ Invasão pelo tumor
- ☐ Sim
- ☐ Não

Estômago

- ☐ Extensão de segmento _____ cm
- ☐ Mucosa
- ☐ Invasão pelo tumor
- ☐ Sim
- ☐ Não

Baço

- ☐ Medida ___ x ___ x ___ cm
- ☐ Peso _____ g
- ☐ Aspecto _____
- ☐ Invasão pelo tumor
- ☐ Sim
- ☐ Não

IV.2 Lesão

- ☐ Sólida
- ☐ Cística unilocular
- ☐ Cística multilocular
- ☐ Intraductal
- ☐ Encapsulada
- ☐ Não encapsulada

Forma _____

Tamanho tumoral ___ x ___ x ___ cm

Cor _____

Sítio tumoral

- ☐ Cabeça do pâncreas
- ☐ Processo uncinado
- ☐ Corpo do pâncreas
- ☐ Cauda do pâncreas
- ☐ Outros (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinado
- ☐ Não especificado

Em caso de invasão de ductos

- ☐ Plana
- ☐ Infiltrativa
- ☐ Ulcerada
- ☐ Papilar

Extensão por continuidade para _____ (pode incluir invasão de tecido adiposo peripancreático, peritônio incluindo mesocólon e epíploon, sistema biliar extrapancreático e/ou duodeno incluindo a ampola de Vater, estômago, baço, adrenal esquerda).

Outras lesões

- ☐ Atrofia
- ☐ Fibrose
- ☐ Necrose
- ☐ Cistificação
- ☐ Dilatação ductal

IV.3 Margens cirúrgicas

- ☐ Não avaliáveis
- ☐ Margens livres de envolvimento neoplásico (carcinoma invasivo e neoplasia intraepitelial de alto grau)

Distância do tumor à margem mais próxima (milímetros ou centímetros) _____ mm ou cm.

- ☐ Especificar a margem mais próxima (se possível) _____
- ☐ Margens envolvidas pela neoplasia
  - ☐ Margem do parênquima pancreático proximal
  - ☐ Margem do parênquima pancreático distal
  - ☐ Margem do processo uncinado (retroperitonial/artéria mesentérica superior)
  - ☐ Margem radial do parênquima pancreático
  - ☐ Margem do ducto biliar
  - ☐ Margem proximal (gástrica ou duodenal)
  - ☐ Margem distal (duodenal ou jejunal)
  - ☐ Margem do processo uncinado (retroperitoneal)

Nota 1: A superfície não revestida pelo peritônio do processo uncinado constitui a margem retroperitoneal da duodenopancreatectomia e deve ser pintada. Cortes que incluam o tumor e esta margem devem ser submetidos à análise histológica.

Nota 2: Quando se tratar de neoplasia intraductal, a margem de ressecção distal, a margem do ducto biliar comum (Whipple) ou a margem de ressecção proximal (pancreatectomia distal) são as mais importantes e devem ser completamente amostradas.

IV.4 Linfonodos (Figura 1)

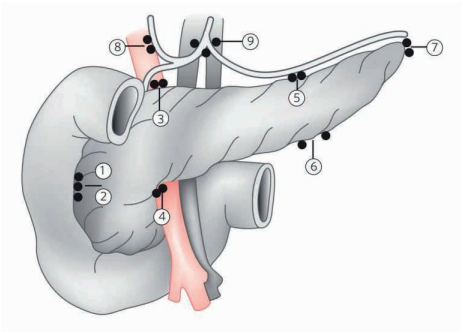


Figura 1 Linfonodos regionais do pâncreas.

1 e 2: linfonodos pancreaticoduodenais anteriores e posteriores; 3 e 4: linfonodos da cabeça, respectivamente superiores e inferiores; 5 e 6: linfonodos do corpo, respectivamente superiores e inferiores; 7: linfonodos esplênicos; 8 e 9: linfonodos porta-hepáticos e celíacos, respectivamente.

Linfonodos regionais para neoplasia pancreática incluem linfonodos ao longo do ducto biliar comum, artéria hepática, veia porta, pilóricos, carcada pancreatoduodenal anterior e posterior, veia mesentérica superior, artéria mesentérica superior. Linfonodos regionais para corpo e cauda pancreática incluem linfonodos da artéria hepática comum, tronco celíaco, artéria esplênica e hilo esplênico.

Nota 1: Divisão anatômica de linfonodos não é necessária, mas linfonodos encaminhados separadamente devem ser laudados individualmente.

Nota 2: Metástase nodal é um fator independente de prognóstico adverso. É recomendada a avaliação de pelo menos 12 linfonodos para ressecções de Whiplle.

Nota 3: Envolvimento de outros grupos de linfonodos é considerado metástase à distância.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

(Classificação histológica dos tumores do pâncreas exócrino – OMS, 2010)

V.1.1 Pâncreas exócrino

Tumores benignos

- ☐ Cistadenoma de células acinares
- ☐ Cistadenoma seroso

Lesões pré-malignas

- ☐ Neoplasia intraepitelial pancreática, grau 3 (PanIN-3)
- ☐ Neoplasia mucinosa papilífera intraductal com displasia de baixo grau ou de grau intermediário
- ☐ Neoplasia mucinosa papilífera intraductal com displasia de alto grau
- ☐ Neoplasia tubulopapilífera intraductal
- ☐ Neoplasia cística mucinosa com displasia de baixo grau ou de grau intermediário
- ☐ Neoplasia cística mucinosa com displasia de alto grau

Tumores malignos

- ☐ Adenocarcinoma ductal
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso
  - ☐ Carcinoma coloide (carcinoma mucinoso não cístico)
  - ☐ Carcinoma de células em anel de sinete
  - ☐ Carcinoma adenoescamoso
  - ☐ Neoplasia mucinosa papilar intraductal associada a carcinoma invasivo
  - ☐ Neoplasia tubulopapilar intraductal associada a carcinoma invasivo
  - ☐ Neoplasia cística mucinosa associada a carcinoma invasivo
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino (pouco diferenciado)
  - ☐ Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
  - ☐ Carcinoma indiferenciado com células gigantes tipo osteoclásticas
  - ☐ Carcinoma de células acinares
  - ☐ Cistoadenocarcinoma de células acinares
  - ☐ Cistoadenocarcinoma seroso
  - ☐ Carcinoma misto ductal-acinar
  - ☐ Carcinoma misto ductal-neuoendócrino
  - ☐ Carcinoma misto acinar-neuroendócrino
  - ☐ Carcinoma misto acinar-neuroendócrino-ductal carcinoma
  - ☐ Neoplasia sólida pseudopapilar
  - ☐ Carcinoma hepatoide
  - ☐ Carcinoma medular
  - ☐ Pancreatoblastoma
  - ☐ Outros tipos histológicos não listados (especificar) _____

V.1.2 Pâncreas endócrino

- ☐ Microadenoma neuroendócrino pancreático (< 0,5 cm e não funcionante)
- ☐ Tumor neuroendócrino (NET) (não funcionante)
  - ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
  - ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
  - ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 3

- ☐ Carcinoma neuroendócrino (NEC)
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células (LCNEC)
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células (SCUC)
- ☐ Tumor neuroendócrino pancreático funcionante
  - ☐ Tumor neuroendócrino produtor de serotonina
  - ☐ Gastrinoma
  - ☐ Glucagonoma
  - ☐ Insulinoma
  - ☐ Somatostatinoma
  - ☐ Tumor neuroendócrino produtor do peptídeo vasoativo intestinal (VIPoma)
- ☐ Teratoma maduro
- ☐ Tumores mesenquimais
- ☐ Linfomas

V.1 Grau histológico

V.2.1 Adenocarcinoma ductal

- ☐ Não aplicável
- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
- ☐ Grau 4 – Indiferenciado

V.2.2 Tumores neuroendócrinos

- ☐ Não aplicável
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado (NET); grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado (NET); grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado (NET); grau 3
- ☐ Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (NEC); grau 3

Nota: A classificação atual dos tumores neuroendócrinos do pâncreas da OMS (2017) é baseada no número de mitoses e no índice de proliferação celular avaliado pela imunocoloração para o antígeno Ki-67.

Tabela 1 Classificação dos tumores neuroendócrinos do pâncreas (OMS, 2017).

Classificação	Grau (OMS)	Características
Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1	G1	< 2 mitoses/10 CGA; índice de proliferação celular pelo Ki-67 < 3%
Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2	G2	2 a 20 mitoses/10 CGA; índice de proliferação celular pelo Ki-67 de 3 a 20%
Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 3	G3	> 20 mitoses/10 CGA; índice de proliferação celular pelo Ki-67 > 20%
Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado, grau 3	G3	> 20 mitoses/10 CGA; índice de proliferação celular pelo Ki-67 > 20%

V.3 Taxa de mitose (para tumores neuroendócrinos)

- ☐ Não aplicável
- ☐ < 2 mitoses/10 campos de grande aumento (CGA) ou 2mm²

Especificar quantidade de mitoses por CGA _____

- ☐ ≥ 2 a 20 mitoses/10 CGA ou 2 mm²

Especificar quantidade de mitoses por CGA _____

- ☐ > 20 mitoses/10 CGA ou 2 mm²

Especificar quantidade de mitoses por CGA _____

Nota: Tumores neuroendócrinos com um ki67> 20% são divididos em dois grupos pela OMS 2017:

1. Tumor neuroendócrino bem diferenciado com alta taxa mitótica / ki67 – geralmente tem ki67 40%
2. Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (SCUC.LCNEC) – geralmente tem um ki67 70%.
3. Tem sido recomendada a contagem de no mínimo 500 células tumorais em áreas de maior densidade celular ("hot spot").

V.4 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Restrito ao ducto (carcinoma in situ)
- ☐ Tumor confinado ao pâncreas
- ☐ Invasão da ampola de Vater ou esfíncter de Oddi
- ☐ Extensão para o ducto biliar comum
- ☐ Invasão da parede duodenal
- ☐ Invasão de tecido adiposo peripancreático
- ☐ Invasão de órgãos ou estruturas adjacentes (especificar)

V.5 Invasão linfovascular

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Não pode ser determinada

V.6 Invasão perineural

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Não pode ser determinada

V.7 Margens cirúrgicas

- ☐ Comprometida(s) pelo componente invasivo; especificar a margem (quando possível) _____
- ☐ Livres de neoplasia invasiva, distando a mais próxima ____ cm do componente invasivo
- ☐ Presença de carcinoma in situ
- ☐ Na margem do ducto biliar comum
- ☐ Na margem do parênquima pancreático
- ☐ Ausência de carcinoma in situ

V.8 Achados morfológicos adicionais

- ☐ Pancreatite (aguda, crônica)
- ☐ Neoplasia intraepitelial pancreática (maior grau: PanIN* _____)
- ☐ Hiperplasia de ilhotas
- ☐ Atrofia de ácinos
- ☐ Fibrose
- ☐ Calcificações
- ☐ Outros (especificar) _____

* PanIN – neoplasia intraepitelial pancreática são lesões não invasivas frequentemente encontradas no parênquima adjacente ao adenocarcinoma ductal. O consenso mais recente recomenda o esquema de graduação em dois graus:

PanIN, baixo grau: compreende PanIN 1A, PanIN 1B e PanIN 2.

PanIN, alto grau: compreende PanIN 3 (corresponde a carcinoma in situ).

V.9 Linfonodos regionais

- ☐ Ausência de metástase no total de _____ linfonodos examinados
- ☐ Presença de metástase em ____ do total de ____ linfonodos examinados

V.10 Estudos complementares

Tabela 2 Sumário de marcadores úteis no diagnóstico das neoplasias epiteliais pancreáticas

Anticorpo	DADC	ACC	P-NET	SPT	PB
CK7		– ou +	+ ou –		+ ou –
CK19		– ou +	– ou +		+ ou –
MESOTELINA					+ ou –
S100P					+ ou –
MASPINA					+ ou –
GLYPICAN-3		+ ou –			ND
BETACATENINA	M	M ou N	M	N e M	N e C, ou M+
E-CADERINA					– ou +
CROMOGRANINA					– ou +
CD10					– ou +
IMP3			+ ou –		– ou +
TRIPSINA					+

Abreviações: +, geralmente mais de 75% dos casos são positivos. -, menos de 5% dos casos são positivos. + ou -, geralmente mais de 50% dos casos são positivos. – ou +, geralmente menos de 50% dos casos são positivos. ACC, carcinoma de acinares. DADC, adenocarcinoma ductal. P-NET, tumor neuroendócrino pancreático, SPT, tumor sólido pseudopapilar. PB, pancreatoblastoma. M, marcação de membrana. N, marcação nuclear. C, marcação citoplasmática. ND, sem dados.

Imuno-histoquímica (para tumores neuroendócrinos)

*Índice de proliferação celular pelo Ki-67 (especificar) _____

- ☐ ≤ 2%
- ☐ 3 a 20%
- ☐ > 20%

Peptídios hormonais

- ☐ Gastrina
- ☐ Insulina
- ☐ Glucagon
- ☐ VIPoma
- ☐ Somatostatina

Nota: Não é necessária a realização de rotina do estudo imuno-histoquímico para pesquisa de peptídios hormonais em tumores neuroendócrinos do pâncreas. O diagnóstico de tumor funcionante ou não é baseado na presença ou ausência de síndromes endócrinas ou sintomas clínicos. Tumores não funcionantes podem expressar um ou mais peptídios ao exame imuno-histoquímico, porém, sem repercussão clínica.

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Adenocarcinoma ductal, pouco diferenciado, grau 3, com 5,0 cm de extensão, na cabeça do pâncreas. Neoplasia intraepitelial pancreática grau 3 (PanIN-3) em epitélio ductal do parênquima adjacente. Presença de infiltração de vasos linfáticos e de feixes nervosos intrapancreáticos. Ausência de infiltração direta de tecidos e órgãos vizinhos. Margens cirúrgicas livres. Metástase em 3 do total de 20 linfonodos regionais examinados.

Estadiamento patológico: pT3N1; estádio IIB (AJCC, 8ªed).

VII. Comentários

VII.1 Classificação TNM dos tumores de pâncreas, AJCC 8ª edição

T – Tumor primário (pT)

- ☐ pTX – Tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Sem evidência de lesão primária
- ☐ pTis – Carcinoma in situ (inclui PanIN-3, neoplasia mucinosa papilar intraductal com displasia de alto grau, neoplasia tubulopapilar intraductal com displasia de alto grau e neoplasia cística mucinosa com displasia de alto grau).
- ☐ pT1 – Tumor ≤ 2 cm na maior dimensão
- ☐ pT1a – Tumor ≤ 0,5 cm na maior dimensão
- ☐ pT1b – Tumor > 0,5 cm e <1 cm na maior dimensão
- ☐ pT1c – Tumor 1-2 cm na maior dimensão
- ☐ pT2 – Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm na maior dimensão
- ☐ pT3 – Tumor > 4 cm na maior dimensão
- ☐ pT4 – O tumor invade o tronco/plexo celíaco ou a artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum.

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliáveis
- ☐ pN0 – Sem metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases em um a três linfonodo(s) regional(is)
- ☐ pN2 – Metástases em quatro ou mais linfonodos regionais
- ☐ pN3 – Metástases em um a três linfonodo(s) regional(is)

M – Metástase a distância

- ☐ M1 – Metástase a distância Especificar sítio(s), se conhecido: _____

VII.2 Estadiamento (AJCC, 8ª edição)

Tabela 3 Estadiamento prognóstico das neoplasias do pâncreas

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

VII.3 Descritores do TNM

Para identificação de casos especiais da classificação TNM ou pTNM, o sufixo ¨m¨ e os prefixos "y", "r" e "a" são usados. Embora eles não afetem o estadiamento, eles indicam casos que necessitam análise separada.

"m" sufixo indica a múltiplos tumores primários em um único sítio e é reportado em parênteses: pT(m)NM.

"y" prefixo indica casos em que a classificação é feita durante ou após terapia multimodal inicial (quimioterapia neoadjuvante, radioterapia ou ambos quimio radioterapia): ypTNM.

"r" prefixo indica tumor recorrente quando identificado após um intervalo livre de doença: rpTNM.

"a" prefixo indica que o estágio foi determinado em autópsia: apTNM.

VII.4 Invasão vascular

De acordo com a convenção AJCC/UICC, invasão vascular (linfática ou venosa) não afeta a categoria T, indicando extensão tumoral local.

VIII. Considerações gerais

Carcinomas exócrinos representam mais de 90% dos tumores malignos do pâncreas.

A amostragem para o exame histológico deve incluir: (1) fragmentos da neoplasia, incluindo a interface do tumor com os tecidos adjacentes (parênquima pancreático não neoplásico, ductos, ampola de Vater, mucosa duodenal e tecidos moles); (2) margens (já especificadas); (3) ampola de Vater; (4) parênquima pancreático adjacente, outras lesões; (5) todos os linfonodos regionais (no mínimo isolar 12 linfonodos); (6) fragmentos dos outros órgãos presentes na peça.

As lesões císticas menores que 5 cm devem ser totalmente incluídas. Quando maiores que 5 cm, deve-se incluir um fragmento por centímetro, amostrando áreas irregulares ou nodulares.

Adenocarcinoma ductal pancreático é a neoplasia maligna primária mais comum, correspondendo à cerca de 80% dos tumores malignos pancreáticos. Tabagismo é o principal fator de risco da doença. Outros fatores de risco ainda não bem estabelecidos incluem pancreatite crônica e diabetes. Cerca de 60-70% dos adenocarcinomas ductais estão localizados na cabeça pancreática, 30% no corpo e cauda e 5% envolve a totalidade do órgão. Doença multifocal também já foi descrita, assim como tumores sincrônicos e metacrônicos.

Graduação dos adenocarcinomas ductais:

- ☐ Grau 1: bem diferenciado (> 95% do tumor é composto por glândulas).
- Grau 2: moderadamente diferenciado (50 a 95% é composto por glândulas).
- Grau 3: pouco diferenciado (< 50% do tumor é composto por glândulas).
- Grau 4: indiferenciado.

Nos casos de carcinomas pancreáticos tratados com terapia neoadjuvante pré-operatória, devem ser reportados os efeitos do tratamento da seguinte forma:

- ☐ Grau 0: resposta completa, sem neoplasia residual.
- Grau 1: resposta moderada, pequenos agrupamentos de células neoplásicas.
- Grau 2: resposta mínima, neoplasia residual em meio a fibrose.
- Grau 3: sem resposta ao tratamento, extensa neoplasia residual.

Para os carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (de alto grau) (NEC; grau 3), deve ser utilizado o protocolo dos demais carcinomas de pâncreas.

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas são frequentemente multifocais. Por isso, o exame macroscópico detalhado com cortes com intervalos de 3 a 5 mm é necessário para se detectar pequenas lesões no parênquima adjacente.

O sistema de estadiamento TNM dos carcinomas do pâncreas exócrino é aplicado também aos carcinomas neuroendócrinos pancreáticos.

Para tumores neuroendócrinos bem diferenciados (NET) considerar o sistema de estadiamento TNM do protocolo de pâncreas endócrino.

Para tumores ampulares considerar o protocolo TNM para ampola de Vater.

Para linfomas considerar o protocolo específico para linfomas Hodgkin ou não-Hodgkin.

Para sarcomas considerar o protocolo de estadiamento para tumores de partes moles.

IX.Bibliografia

Adsay NV, Basturk O, Altinel D, Khanani F, Coban I, Weaver DW et al. The number of lymph nodes identified in a simple pancreatoduodenectomy specimen: comparison of conventional vs orange-peeling approach in pathologic assessment. Mod Pathol 2009; 22(1):107-12.

Amin MB, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.). AJCC cancer staging handbook. 8. ed. New York: Springer, 2017.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumours of the digestive system. Geneva: WHO, 2010.

CAP Templates – © 2017 College of American Pathologists (CAP)

https://documents.cap.org/protocols/cp-pancreas-endocrine-17protocol-4001.pdf

CAP Templates – © 2017 College of American Pathologists (CAP)

https://documents.cap.org/protocols/cp-gihepatobiliary-pancreas-exocrine-17protocol-4001.pdf

Campbell F, Verbeke CS. Pathology of the pancreas. A practical approauch. Springer-Verlag London 2013.

D'Onofrio M, Capelli P, Pederzoli P. Imaging and Pathology of Pancreatic Neoplasias. Springer-Verlag Italia 2015.

Fan Lin, MD, PhD; Zongming Eric Chen, MD, PhD; Hanlin L. Wang, MD, PhD. Utility of Immunohistochemistry in Pancreatic Tract. Arch Pathol Lab Med—Vol 139, January 2015

Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. 4. series, 6. ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2007.

Ito H, Abramson M, Ito K, Swanson E, Cho N, Ruan DT et al. Surgery and staging of pancreatic neuroendocrine tumors: a 14-year experience. J Gastrointest Surg 2010; 14(5):891-8.

Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas 2010; 39(6):707-12.

Lloyd: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th Edition, 2017:

Pathology Outlines https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreaspen.html

Patology Outlines https://www.pathologyoutlines.com/pancreas.html

Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA et al: Resected adenocarcinoma of the pancreas -616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg 2000; 4(6):567-79.

Washington K, Berline J, Branton P et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. In: Amin MB et al (eds.). Reporting on cancer specimens: case summaries and background documentation. Northfield: College of American Pathologists, 2011.

CAPÍTULO 30

PARATIREOIDE – NEOPLASIAS

Simone Marcia dos Santos Machado

Código de topografia

C75.0 Glândula paratireoide

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Paratireoidectómica superior direita
- ☐ Paratireoidectómica superior esquerda
- ☐ Paratireoidectómica inferior direita
- ☐ Paratireoidectómica inferior esquerda
- ☐ Paratireoidectómica subtotal
- ☐ Outro (especificar) _____

III. Exame macroscópico

Deve-se pintar o espécime com tinta-da-china.

A representação da cápsula é fundamental.

Os espécimes pequenos devem ser totalmente incluídos.

Dimensões da peça ___ x ___ x ___ cm

Peso ___ g

Cápsula

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Nódulos

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Alterações císticas

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Hemorragia

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Necrose

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Aderências

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

IV. Exame microscópico

Hiperplasia da paratireoide

- ☐ De células principais
- ☐ De células claras
- ☐ De células oxifílicas
- ☐ Outra (especificar) _____

Adenoma da paratireoide (variantes)

- ☐ Lipoadenoma
- ☐ Variante folicular
- ☐ Adenoma oxifílico (oncocítico)
- ☐ Variante papilífera
- ☐ Lipotimoadenoma
- ☐ Variante de células claras
- ☐ Outro (especificar) _____

Adenoma atípico

Carcinoma da paratireoide

- ☐ Carcinoma de células principais
- ☐ Carcinoma oxifílico (oncocítico)
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.1 Critérios absolutos de malignidade

- ☐ Invasão de tecidos adjacentes
- ☐ Metástases

IV.2 Achados sugestivos de malignidade

- ☐ Invasão capsular
- ☐ Invasão vascular intratumoral
- ☐ Necrose tumoral
- ☐ Atividade mitótica elevada (>5/50 CGA)
- ☐ Septos fibrosos espessos intratumorais
- ☐ Necrose coagulativa
- ☐ Atipia celular difusa
- ☐ Macronucléolos em numerosas células
- ☐ Padrão de crescimento difuso com alta relação núcleo/citoplasma

V. Margens cirúrgicas

- ☐ Livres
- ☐ Exíguas
- ☐ Comprometidas

VI. Linfonodos

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes
- ☐ Ausência de metástases
- ☐ Metástase em ____ dos ____ linfonodos coletados

VII. Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado (especificar) _____

VIII. Métodos diagnósticos complementares

VIII.1 Imuno-histoquímica

PTH

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

CK14

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

Ki-67

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

p27

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

bcl-2

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

mdm 2

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

p53

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

Rb

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

Galectina-3

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

Parafibromina

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

Cromogranina

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

Sinaptofisina

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

Outro (especificar) _____

- ☐ Positivo
- ☐ Negativo

VIII.2 Estudos citogenéticos e de biologia molecular

- ☐ Não realizados
- ☐ Realizados

Resultados

IX. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de paratireoidectomia superior direita.

Carcinoma da paratireoide, com as seguintes características:

- ☐ Tamanho: 4,0 cm (maior diâmetro).
- Peso: 60,0 g; presença de invasão capsular.
- Presença de invasão vascular.
- Presença de atipia celular difusa.
- Presença de necrose coagulativa tumoral.
- Índice mitótico: 10/50 CGA.
- Ausência de invasão a tecidos adjacentes.
- Ausência de metástases nos 5 linfonodos coletados (00/05).

Patologista responsável _____

Assinatura _____ CRM _____ Data ___ /___ /___

X. Classificação TNM dos tumores de paratireoide, AJCC 8ª edição

T – Tumor primário (pT)

- ☐ pTX – Tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Sem evidência de lesão primária
- ☐ pTis – Neoplasia atípica de paratireoide (neoplasia de potencial maligno incerto)
- ☐ pT1 – Localizado na glândula paratireoide com extensão limitada aos tecidos moles
- ☐ pT2 – Invasão direta em glândula tireoide
- ☐ pT3 – Invasão direta em nervo laríngeo recorrente, esôfago, traquéia, músculo esquelético, linfonodos adjacentes, ou timo.
- ☐ pT4 – Invasão direta em grande vaso sanguíneo ou coluna vertebral

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliáveis
- ☐ pN0 – Sem metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais
  - ☐ pN1a – Metástases para o nível VI (linfonodos pré-traqueais, paratraqueais e pré-laríngeos/Delphian) ou linfonodos do mediastino superior (nível VII)
  - ☐ pN1b – Metástase para linfonodo cervical unilateral, bilateral ou contralateral (níveis I, II, III,IV ou V) ou linfonodo retrofaríngeo.

M – Metástase a distância

- ☐ M0 – Sem Metástase à distância
- ☐ M1 – Metástase a distância.

Especificar sítio(s), se conhecido: _____

XI. Comentários

A hiperfunção de uma ou mais das glândulas paratireoides caracteriza-se pelo aumento dos níveis séricos do paratormônio, com consequentes manifestações clínico laboratoriais potencialmente graves, como hipercalcemia, nefrolitíase, osteodistrofias, etc.

O hiperparatireoidismo é classificado em:

- ☐ Primário: advém de um distúrbio intrínseco das glândulas (hiperplasias, adenomas ou carcinomas).
- ☐ Secundário: as paratireoides sofrem hiperplasia secundária a uma condição extrínseca, na maior parte das vezes insuficiência renal crônica.

• Terciário: ocorre quando uma ou mais glândulas adquire função autônoma depois de determinado período de hiperparatireoidismo secundário.

A indicação de abordagem cirúrgica das paratireoides é quase sempre motivada pelos estados de hiperparatireoidismo. As paratireoidectomias têm como finalidade o tratamento dessa condição, bem como o diagnóstico diferencial entre suas principais etiologias. Para tanto, é fundamental a associação dos achados histopatológicos e clínicos.

O exame de congelação é empregado nessas cirurgias para confirmação da natureza do tecido retirado como sendo paratireoidiano, uma vez que pode haver ressecção inadvertida de outras estruturas, como linfonodos ou tecido tireoidiano.

As hiperplasias primárias podem acometer uma ou mais glândulas. Podem ocorrer de forma esporádica ou como parte das neoplasias endócrinas múltiplas (NEM-I ou IIA).

Os adenomas, geralmente únicos, são responsáveis pela maior parte dos casos de hiperparatireoidismo primário (85%). As demais glândulas são normais ou reduzidas.

Os carcinomas levam a grandes aumentos de uma das glândulas, podendo invadir estruturas adjacentes e enviar metástases. São neoplasias raras e respondem por 2% dos casos de hiperparatireoidismo.

O diagnóstico diferencial entre as patologias paratireoidianas pode oferecer dificuldades em algumas ocasiões. Os diagnósticos diferenciais para os carcinomas de paratireoide incluem adenoma de paratireoide, adenoma atípico de paratireoide, carcinomas bem diferenciados da tireoide, carcinomas pouco diferenciados da tireoide, carcinoma medular da tireoide, paraganglioma, tumores neuroendócrinos metástaticos.

O diagnóstico de carcinoma de paratireoide é baseado na combinação de critérios clínicos e histológicos. Os critérios mais confiáveis para o diagnóstico de carcinoma são a presença de invasão vascular ou perineural, invasão de órgãos adjacentes e as metástases regionais ou à distância. Na ausência desses achados, o diagnóstico de carcinoma deve ser considerado quando três ou mais dos seguintes fatores estiverem presentes, embora não sejam conclusivos para malignidade sem os critérios anteriores: invasão capsular, necrose tumoral coagulativa, atividade mitótica elevada (> 5/50 CGA; ki67 >5%), septos fibrosos espessos intratumorais, atipia celular difusa, macronucléolos em células numerosas, padrão de crescimento difuso com alta relação núcleo/citoplasma. Para se qualificar como invasão vascular, um tumor deve estar localizado em vasos capsulares ou em vasos nos tecidos moles circunjacentes. O tumor deve ser fixado à parede do vaso, pelo menos em parte, e fibrina deve estar presente em associação com o tumor. A presença de invasão vascular intratumoral não é considerada um critério de malignidade.

O conceito de adenoma atípico ou neoplasia da paratireoide de potencial maligno incerto designa os tumores que não possuem critérios absolutos para carcinoma, mas têm um ou dois dos atributos citados.

A distinção entre hiperplasia e adenoma em uma paratireoide baseia-se especialmente na avaliação das outras glândulas. Caso uma ou mais delas seja macroscopicamente e microscopicamente normal, trata-se provavelmente de adenoma.

Enquanto as hiperplasias tendem a causar aumento homogêneo da glândula, os adenomas costumam formar nódulos que comprimem o tecido normal adjacente.

A imuno-histoquímica, raramente empregada para diagnóstico dos adenomas, revela positividade para PTH, citoqueratinas e marcadores pan-neuroendócrinos.

Contrariamente aos adenomas, em geral os carcinomas são negativos para CK14 e parafibromina. Já a galectina-3, um marcador recentemente introduzido na prática, geralmente é positivo nos carcinomas e negativo nos adenomas.

O marcador Ki-67 tem positividade consideravelmente maior nos carcinomas.

Quanto ao estudo citogenético, alguns fatores são associados aos carcinomas, como as mutações que inativam o gene HRPT2, codificador da parafibromina, bem como as perdas alélicas do gene supressor de tumor RB e do p53.

Fatore adicionais a serem considerados no manejo clínico: idade, gênero, tamanho do tumor primário, extensão da invasão do tumor primário, localização do tumor primário, metástases linfonododais, metástases à distância, cálcio pré-operatório ao diagnóstico, nível pré-operatório de PTH, invasão linfovascular, índice mitótico, peso do tumor primário, grau citonuclear e tempo de recorrência após a primeira cirurgia.

XII. Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds.). AJCC cancer staging handbook. 8. ed. New York: Springer, 2017.

Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K, Zarnegar R, Lee J, Kebebew E et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? Cancer 2007; 110:255-64.

Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumors. 3. ed. London: Churchill Livingstone 2007.

Jennings T. ADASP parathyroid specimens guideline. Chicago: The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, 2004.

Lloyd: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO Classification of Tumours), Fourth Edition, 2017

PathologyOutlines: https://www.pathologyoutlines.com/superpage/parathyroid.html

Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9. ed. Edinburgh: Mosby, 2004.

Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, Karakas E, Miyauchi A, Knoefel WT et al. Classification of parathyroid cancer. Ann Surg Oncol 2012; 19(8):2620-8.

Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. Cancer 1999; 86:378-80.

Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. Ann Surg Oncol 2010; 17(8):2156-74.

Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. Curr Treat Options Oncol 2012; 13(1):11-23.

CAPÍTULO 31

PARTES MOLES

Lucas Faria Abrahão Machado

Felipe D'Almeida Costa

Isabela Werneck da Cunha

Renée Zon Filippi

Roberto Falzoni

Códigos de topografia (CiD-10*)

C44 Neoplasias malignas da pele (não-melanoma)

C44.0 Neoplasia maligna da pele do lábio

C44.1 Neoplasia maligna da pele da pálpebra, incluindo o canto

C44.2 Neoplasia maligna da pele da orelha e do conduto auditivo externo

C44.3 Neoplasia maligna da pele de outras partes e de partes não especificadas da face

C44.4 Neoplasia maligna da pele do couro cabeludo e do pescoço

C44.5 Neoplasia maligna da pele do tronco

C44.6 Neoplasia maligna da pele do membro superior, incluindo ombro

C44.7 Neoplasia maligna da pele do membro inferior, incluindo quadril

C44.8 Neoplasia maligna da pele com lesão invasiva

C44.9 Neoplasia maligna da pele, não especificada

C45 Mesotelioma

C46 Sarcoma de Kaposi

C47 Neoplasia maligna dos nervos periféricos e do sistema nervoso autônomo

C48 Neoplasia maligna de retroperitônio e peritônio

C49 Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e partes moles.Inclui vaso sanguíneo, bursa, cartilagem (exceto articular, laríngea e nasal), fáscia, gordura, ligamento (exceto uterino), vaso linfático, músculo, sinóvia e bainha tendinosa

C49.0 Tecido conjuntivo e partes moles de face, cabeça e pescoço (incluindo ouvido e pálpebra)
C49.1 Tecido conjuntivo e partes moles do membro superior, incluindo ombro
C49.2 Tecido conjuntivo e partes moles do membro inferior, incluindo quadril
C49.3 Tecido conjuntivo e partes moles de tórax, axila, diafragma, grandes vasos (exceto: coração – C38.0; mediastino – C38.1 a C38.3; e timo – C37)
C49.4 Tecido conjuntivo e partes moles do abdome, parede abdominal e hipocôndrio
C49.5 Tecido conjuntivo e partes moles da pelve, nádega, virilha e períneo
C49.6 Tecido conjuntivo e partes moles do tronco, não especificado
C49.8 Lesão sobreposta de tecido conjuntivo e partes moles (neoplasia maligna de tecido conjuntivo e partes moles, cujo sítio de origem não possa ser classificado em qualquer uma das categorias C47 a C49.6)
C49.9 Tecido conjuntivo e partes moles, não especificado

D48.1 Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do tecido conjuntivo e outros tecidos moles (tecido conjuntivo da orelha e pálpebra)

D48.2 Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido dos nervos periféricos e do sistema nervoso periférico

D48.3 Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do retroperitônio

D48.4 Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do peritônio

D48.5 Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido da pele

*Uma nova versão atualizada da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11) foi lançada como uma pré-visualização em 18 de junho de 2018 para permitir que os Estados Membros se preparem para a implementação, incluindo a tradução da CID para seus idiomas nacionais. Esta pré-visualização já se encontra disponível no site da Organização Mundial da Saúde (OMS), porém a CID-11 entrará em vigor em 1º de janeiro de 2022.

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ Idade e sexo _____
- ☐ Local do tumor:
  - ☐ Cabeça e pescoço (especificar, se possível)
  - ☐ Órbita (especificar, se possível)
  - ☐ Tronco e extremidades (especificar, se possível)
  - ☐ Retroperitônio (especificar, se possível)
  - ☐ Órgãos viscerais abdominais (especificar, se possível)
  - ☐ Órgãos viscerais torácicos (especificar, se possível)
- ☐ Tamanho e número do(s) tumor(es) (dados referidos em exames radiológicos ou informação clínica): _____
- ☐ Achados clínicos, radiológicos e cirúrgicos _____
- ☐ Diagnósticos prévios _____
- ☐ Tratamento atual ou prévio _____
- ☐ Doenças concomitantes, síndromes ou história familiar _____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ **Punção aspirativa por agulha fina**
- ☐ **Biópsia**
  - ☐ Biópsia por agulha grossa
  - ☐ Biópsia incisional (com ou sem pele)
  - ☐ Biópsia excisional (com ou sem pele)
- ☐ **Ressecção cirúrgica***
  - ☐ Ressecção intralesional
  - ☐ Ressecção marginal
  - ☐ Ressecção ampla
  - ☐ Ressecção radical

**** Definição dos tipos de ressecção cirúrgica:***

Ressecção intralesional: O tumor (macroscópico ou microscópico) não é removido totalmente. Exérese parcial ou curetagem são exemplos ou quando um tumor microscópico é deixado na margem acidentalmente em uma tentativa de ressecção marginal.

Ressecção marginal: Remoção do tumor e sua pseudocápsula com uma quantidade não significante de tecido adjacente. Não há tumor macroscópico na margem; no entanto, existe maior possibilidade de presença de tumor microscópico. Se um foco microscópico é identificado na margem, então trata-se de uma ressecção intralesional. Observe que ocasionalmente um cirurgião realiza uma biópsia "excisional" que efetivamente alcança o mesmo resultado de uma ressecção marginal. Esse termo não se aplica aos tumores sem pseudocápsula e difusamente infiltrativos em tecidos adjacentes, como fibromatose de tipo desmoide e dermatofibrossarcoma protuberans.

Ressecção ampla: Uma ressecção intracompartimental. O tumor é removido com pseudocápsula e um filete amplo de tecido normal ao redor da neoplasia, mas sem a remoção completa de todo um grupo muscular, compartimento ou osso.

Ressecção radical: A remoção de todo um compartimento de tecidos moles (por exemplo, compartimento anterior da coxa, quadríceps) ou osso, ou a excisão dos grupos musculares adjacentes, se o tumor for extracompartimental, além de produto de amputações.

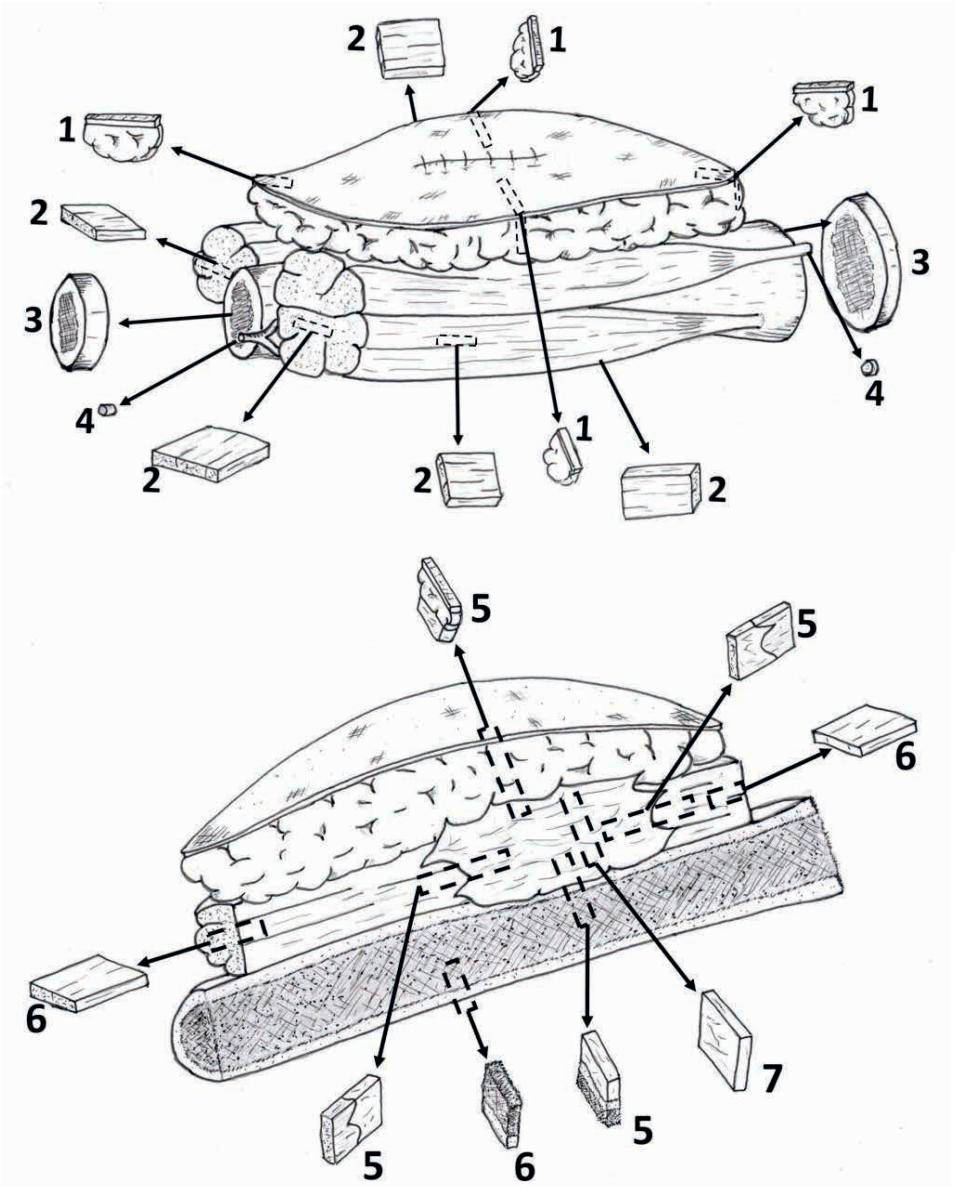
IV. EXAME MACROSCÓPICO

O exame macroscópico de espécimes de sarcomas é uma etapa muito importante para o início do correto diagnóstico histopatológico, avaliação de margens cirúrgicas e estimativa de resposta às terapias pré-operatórias (neoadjuvantes) eventualmente empregadas.

A neoplasia deve ser representada na proporção de um corte por centímetro, incluindo áreas heterogêneas e a relação da mesma com as demais estruturas presentes no espécime (i.e., pele, músculo, osso adjacente, feixe vásculo-nervoso, etc.). Uma estimativa da porcentagem da presença de necrose macroscópica deve ser registrada. Nos casos onde a estimativa macroscópica excede a microscópica, a maior porcentagem deve ser reportada no laudo e utilizada para fins de graduação.

As margens cirúrgicas mais próximas devem ser representadas através de cortes perpendiculares, com suas respectivas distâncias à neoplasia anotadas. Para margens próximas com distância inferior a 2,0 cm, sugere-se que uma representação adequada seja de 6 a 8 cortes perpendiculares, com o objetivo de não deixar de amostrar uma possível margem microscópica positiva. Margens positivas, ainda que microscopicamente, constituem-se em um importante fator de risco para recorrências locorregionais em sarcomas de partes moles, requerendo com frequência ampliação de margens e/ou radioterapia complementar (adjuvante).

Não há consenso em relação ao protocolo mais adequado para o exame de peças cirúrgicas submetidas à quimioterapia neoadjuvante, entretanto esquemas de avaliação semelhantes aos de *osteossarcoma* e *sarcoma de Ewing* podem ser empregados. Deve ser escolhida a fatia mais representativa da neoplasia, mapeando-a através de desenho esquemático, fotografia ou fotocópia, com a identificação da topografia de onde foi amostrado cada bloco. As porcentagens de celularidade viável devem ser estimadas em cada corte, com a celularidade residual global resultando de uma média aritmética. De uma forma geral, resposta patológica maior é aquela onde a neoplasia residual está presente em até 10% da amostra. Neste conceito inclui-se a resposta patológica completa, quando não há celularidade tumoral viável residual.



1 – Margens de pele

2 – Margens de partes moles (músculo e partes moles)

3 – Margens de osso (corte transversal)

4 – Margens vasculares, neurais e de tendão

5 – Cortes dos limites da neoplasia com estruturas adjacentes

6 – Cortes de estruturas adjacentes ao tumor

7 – Cortes do tumor

Figura 1. Esquema da amostragem tecidual no exame macroscópico de uma ressecção radical de tumor de partes moles

**Recomendações para amostragem tecidual de tumores mesenquimais cutâneos*:

- ☐ Realizar cortes transversais (independentemente do tamanho da peça)
- ☐ Submeter toda a fatia dividida de acordo com o tamanho
- ☐ Evitar cortes que seccionem o tumor ao meio

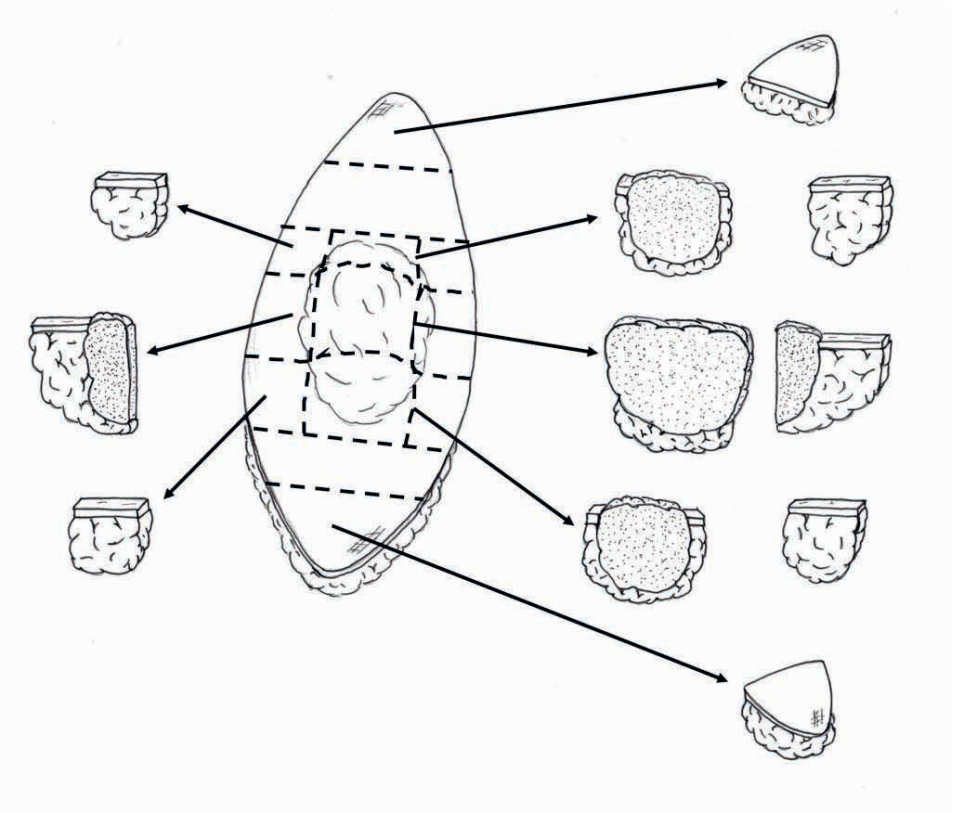


Figura 2. Esquema da amostragem tecidual no exame macroscópico de uma ressecção de tumor mesenquimal cutâneo

V. EXAME MICROSCÓPICO

☐ **1. Tipo histológico** (classificação da OMS de tumores de partes moles) _____

* **Nota:**Nem sempre é possível classificar precisamente os tumores em amostras teciduais pequenas, especialmente em material de biópsia por agulha. Embora os patologistas devam fazer esforços para classificar os tumores em pequenas amostras, ocasionalmente só é possível a estratificação em categorias diagnósticas básicas (como linfoma, carcinoma, melanoma e sarcoma). Em alguns casos, a classificação definitiva de um sarcoma só é possível em material de biópsias abertas ou produtos de ressecção cirúrgica e, ocasionalmente, através de consultoria de patologista especialista em tumores de partes moles.

☐ **2. Grau Histológico** (FNCLCC: Grupo de Sarcomas dos Centros de Câncer da Federação Francesa) (tabelas 1 e 2):

- ☐ Grau 1
- ☐ Grau 2
- ☐ Grau 3
- ☐ Sarcoma não graduável (vide nota 1)
- ☐ Amostra insuficiente para graduação (vide nota 2)

Tabela 1 Graduação dos sarcomas de adultos, segundo a FNCLCC, modificada pela OMS (2013).

Diferenciação tumoral	
Escore 1	Sarcomas semelhantes ao tecido adulto normal
Escore 2	Sarcomas diferentes do tecido adulto normal, porém com diferenciação identificável ou tipos histológicos específicos (Tabela 2)
Escore 3	Sarcomas indiferenciados, com diferenciação não definida, de tipo histológico incerto, sarcomas embrionários e tipos histológicos específicos (Tabela 2)
Contagem mitótica	
Escore 1	0 a 9 mitoses/10 CGA
Escore 2	10 a 19 mitoses/10 CGA
Escore 3	20 ou mais mitoses/10 CGA
Necrose tumoral	
Escore 0	Ausência de necrose
Escore 1	Necrose inferior a 50% do tumor
Escore 2	Necrose igual ou superior a 50% do tumor
Graduação Final	
Grau 1 (G1)	Escore total 2 ou 3
Grau 2 (G2)	Escore total 4 ou 5
Grau 3 (G3)	Escore total 6, 7 ou 8

* **Nota 1:** Não é recomendado graduar *rabdomiossarcoma embrionário* e *alveolar*, *condrossarcoma mixóide extra-esquelético*, *sarcoma alveolar de partes moles*, *sarcoma de células claras*, *sarcoma epitelioide* e *angiossarcoma*. Apesar de não serem graduados, estes tumores são considerados para fins terapêuticos como sarcomas de alto grau. A graduação do *tumor maligno da bainha do nervo periférico* é controversa. Embora a maioria dos casos sejam considerados como de alto grau, essa entidade pode ter exemplos de baixo grau ou categorias de potencial biológico incerto de malignidade ainda em debate na literatura. O *tumor estromal gastrointestinal (GIST)* não é graduado e possui classificação própria de risco, assim como os *leiomiossarcomas uterinos* que possuem critérios de malignidade diferentes dos *leiomiossarcomas somáticos convencionais*.

* **Nota 2:** A graduação precisa exige uma amostra adequada de tecido, o que nem sempre está disponível nas amostras de PAAF ou biópsias por agulha ou em tumores previamente tratados com radiação ou quimioterapia. No entanto, dada a importância da graduação no estadiamento e tratamento, recomenda-se em amostras escassas pelo menos separar os sarcomas em baixo e alto grau.

* **Nota 3:** A 8ª edição do sistema de estadiamento do Comitê Conjunto Americano para o Câncer (AJCC) e da União Internacional contra o Câncer (UICC) recomenda o sistema de três graus da FNCLCC. Entretanto, para fins de separação em grupos do estadiamento (estádios da doença; I a IV), geralmente realizada pelos oncologistas ou cirurgiões oncológicos, os tumores grau 1 são considerados de BAIXO GRAU e os tumores graus 2 e 3 como ALTO GRAU.

* **Nota 4:** Atualmente é recomendado que *lipossarcomas mixoides* com mais de 5% de áreas hipercelulares ou de células redondas sejam considerados como de alto grau, pois este parâmetro tem impacto prognóstico significante, mesmo na ausência de alto índice mitótico e necrose.

Tabela 2. Escores específicos de diferenciação tumoral

Tipo Histológico	Escore de diferenciação
Leiomiossarcoma bem diferenciado	1
Tumor lipomatoso atípico/Lipossarcoma bem diferenciado	1
Lipossarcoma mixoide	2
Leiomiossarcoma convencional	2
Tumor maligno convencional da bainha do nervo periférico	2
Mixofibrossarcoma	2
Lipossarcoma mixoide de alto grau ("células redondas")	3
Lipossarcoma desdiferenciado	3
Lipossarcoma pleomórfico	3
Leiomiossarcoma pleomórfico	3
Sarcoma sinovial	3
Tumor maligno da bainha do nervo periférico com diferenciação heteróloga rabdomioblástica (tumor maligno de Triton)	3
Osteossarcoma extraesquelético	3
Condrossarcoma mesenquimal	3
Sarcoma pleomórfico indiferenciado (ou de células fusiformes)	3

Modificado de Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al, eds: WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France, 2013, IARC Press.

V.3. Índice mitótico: _____ (10 CGA)

A contagem de mitoses é feita na área mais mitoticamente ativa, longe de áreas de necrose, em 10 campos de grande aumento (CGA) consecutivos. Recomenda-se fazer a média de pelo menos 5 sequências de 10 CGA.

V.4. Necrose:

☐ Ausente
☐ Presente (especificar porcentagem, sobretudo se igual ou inferior a 50% ou superior a 50%) _____%

* **Nota:** Para efeito de graduação, usar porcentagem de necrose preferencialmente obtida no exame macroscópico. Alternativamente, a informação para quantificação de necrose também pode ser obtida de laudos de exames radiológicos.

V.5. Margens cirúrgicas:

- ☐ Livres de neoplasia (se possível, especificar a margem mais próxima e a distância)
- ☐ Comprometida(s) por sarcoma (especificar)
- ☐ Não avaliáveis

V.6. Linfonodos regionais:

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes (especificar número de linfonodos comprometidos e livres de neoplasia)

V.7. Dados adicionais:

- ☐ Invasão vascular angiolinfática
- ☐ Infiltração perineural
- ☐ Invasão de outras estruturas (especificar)
- ☐ Alterações teciduais associadas à tratamento

VI. ESTADIAMENTO (pTNM, AJCC 8ª Edição, 2017)

A 8ª edição do manual de estadiamento do Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC) enfatiza bastante o local primário anatômico dos sarcomas de partes moles, devido às particularidades de recorrência local e riscos de doença metastática. Sistemas de estadiamento separados foram desenvolvidos para sarcomas de partes moles das extremidades e tronco, retroperitônio, cabeça e pescoço e vísceras. Nos dois primeiros locais, os prognósticos são bem caracterizados e bons modelos preditivos baseados em dados de estadiamento estão disponíveis. No entanto, para os dois últimos locais anatômicos, os dados são mais limitados e os sistemas de estadiamento propostos servem como um ponto de partida para refinar a avaliação de riscos. Além disso, foram feitas alterações no sistema de estadiamento AJCC para sarcomas orbitais.

- ☐ **Tumor primário (pT)**

Cabeça e pescoço

___ pTX: O tumor primário não pode ser avaliado

___ pT1: Tumor ≤ 2 cm

___ pT2: Tumor > 2 a ≤4 cm

___ pT3: Tumor > 4 cm

___ pT4: Tumor com invasão de estruturas adjacentes

___ pT4a: Tumor com invasão orbital, base do crânio/invasão dural, invasão de vísceras do compartimento central, envolvimento de ossos da face ou invasão dos músculos pterigoides

___ pT4b: Tumor com invasão do parênquima cerebral, envolvimento circunferencial da artéria carótida, invasão de músculo pré-vertebral ou envolvimento do sistema nervoso central via disseminação perineural

Tronco e extremidades

___ pTX: O tumor primário não pode ser avaliado

___ pT0: Sem evidência de tumor primário

___ pT1: Tumor de 5 cm ou menos na maior dimensão

___ pT2: Tumor maior que 5 cm e menor ou igual a 10 cm na maior dimensão

___ pT3: Tumor maior que 10 cm e menor ou igual a 15 cm na maior dimensão

___ pT4: Tumor com mais de 15 cm na maior dimensão

Órgãos viscerais abdominais e torácicos

___ pTX: O tumor primário não pode ser avaliado

___ pT1: Confinado ao órgão

___ pT2: Extensão do tumor para tecido além do órgão

___ pT2a: Invade serosa ou peritônio visceral

___ pT2b: Extensão além da serosa (mesentério)

___ pT3: Invade outro órgão

___ pT4: Envolvimento multifocal

___ pT4a: Multifocal (2 sítios)

___ pT4b: Multifocal (3-5 sítios)

___ pT4c: Multifocal (> 5 sítios)

Retroperitônio

___ pTX: O tumor primário não pode ser avaliado

___ pT0: Sem evidência de tumor primário

___ pT1: Tumor de 5 cm ou menos na maior dimensão

___ pT2: Tumor maior que 5 cm e menor ou igual a 10 cm na maior dimensão

___ pT3: Tumor maior que 10 cm e menor ou igual a 15 cm na maior dimensão

___ pT4: Tumor com mais de 15 cm na maior dimensão

Órbita

___ pTX: O tumor primário não pode ser avaliado

___ pT0: Sem evidência de tumor primário

___ pT1: Tumor ≤ 2 cm na maior dimensão

___ pT2: Tumor > 2 cm na maior dimensão, sem invasão das paredes ósseas ou globo ocular

___ pT3: Tumor de qualquer tamanho com invasão das paredes ósseas

___ pT4: Tumor de qualquer tamanho com invasão de estruturas do globo ou periorbitais, incluindo pálpebra, conjuntiva, fossa temporal, cavidade nasal, seios paranasais e/ou sistema nervoso central

☐ **Linfonodos regionais** (pN) (apenas se há linfonodos submetidos para análise)

___ pN0: Ausência de metástase em linfonodo regional

___ pN1: Metástase regional em linfonodos

*Quando não há linfonodos presentes, a categoria patológica de 'N' não é atribuída (o pNX não é usado para tumores de partes moles) e não deve ser relatada.

☐ **Metástase à distância** (pM) (apenas se confirmada patologicamente)

___ pM1: Metástase distante

Especifique o(s) sítio(s), se conhecido:

☐ **Descritores TNM** (se aplicável) (selecione todas as opções aplicáveis)

___ m (múltiplo)

___ r (recorrente)

___ y (pós-tratamento)

* **Nota 1:** Devido ao impacto limitado da profundidade no prognóstico e à incapacidade inerente de usar este parâmetro em locais anatômicos que não sejam extremidades e tronco, profundidade não é mais usado na 8ª edição do manual de estadiamento da AJCC. Ressalta-se que tumores mesenquimais restritos a derme e sem penetração na hipoderme usualmente apresentam excelente prognóstico, mesmo com parâmetros histológicos usualmente associados a sarcomas de alto grau. Em algumas entidades desse grupo, o tumor não recebe nem denominação de sarcoma, como é o caso do *fibroxantoma atípico* (em contraste com *sarcoma pleomórfico dérmico*, quando há penetração na hipoderme) e *tumor muscular liso dérmico atípico* (em contraste com *leiomiossarcomas hipodérmicos*).

* **Nota 2:** O sistema de estadiamento aplica-se a todos os sarcomas de partes moles das extremidades e tronco, abdômen e órgãos viscerais torácicos e retroperitônio, exceto *sarcoma de Kaposi*, *tumores estromais gastrointestinais (GIST)*, *fibromatose (tumor desmóide)* e *fibrossarcoma infantil*. O sistema de também aplica-se a todos os sarcomas de partes moles da cabeça e pescoço, exceto *angiossarcoma*, *rabdomiossarcoma* dos subtipos *embrionário* e *alveolar*, *sarcoma de Kaposi* e *dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP)*. Além disso, os sarcomas que surgem dentro dos limites da dura-máter, incluindo o cérebro, não são idealmente estadiados por este sistema.

* **Nota 3:** Como já descrito na nota 3 do item V.2 (Grau Histológico), para fins de classificação em grupos de estadiamento pelos oncologistas e cirurgiões, os tumores grau 1 são considerados como BAIXO GRAU e os tumores graus 2 e 3 como ALTO GRAU.

VII. ESTUDOS COMPLEMENTARES

☐ **Imuno-histoquímica** (especificar) _____
☐ **Patologia Molecular** (especificar) _____

VII.1. Exame Imuno-Histoquímico

O estudo imuno-histoquímico é uma análise integrada das expressões de vários antígenos em painel. Esta análise nunca é separada da interpretação de dados histológicos convencionais. Portanto, é fundamental que o patologista tenha acesso à quantidade suficiente de tecido para análise histológica convencional a fim de escolher quais marcadores devem ser utilizados

em cada caso. Informação clínica e radiológica e diagnósticos prévios também são de grande importância para o raciocínio diagnóstico e escolha do painel imuno-histoquímico. Em contrapartida, vários tumores de partes moles têm características histológicas tão específicas que não necessitam de estudos complementares para seu diagnóstico.

Representatividade da amostra, reagentes, métodos de recuperação antigênica, condições pré-analíticas e técnicas de amplificação de sinal alteram de forma significativa a imunoexpressão e devem ser do conhecimento do patologista ao interpretar os resultados.

Tabela 3. Exemplos de marcadores imuno-histoquímicos para diagnóstico de tumores de partes moles/sarcomas

Grupo diagnóstico/Padrão morfológico	Tipo de Tumor/Sarcoma	Marcadores imuno-histoquímicos
Sarcomas de células redondas	Sarcoma de Ewing	CD99 (membrana, difuso), NKX2.2 (>90%)
	Sarcomas com rearranjo de *CIC*	ETV4, WT-1
	Sarcomas com rearranjo de *BCOR*	BCOR, CCNB3, SATB2
	Rabdomiossarcoma embrionário/alveolar	Desmina, miogenina e MYO-D1
	Tumor desmoplásico de células redondas	WT-1 (c-terminal)
Neoplasias fusocelulares	Leiomiossarcoma	Actina de músculo liso, caldesmon, calponina
	Sarcoma Sinovial monofásico	TLE-1, citoqueratina e EMA
	Tumor maligno da bainha neural periférica	Perda de expressão de H3K27me3
	Tumor fibroso solitário	CD34, STAT6
	Tumor miofibroblástico inflamatório	ALK (50%), ROS1 (<10%)
	Fibrossarcoma infantil	Pan NTRK
Sarcomas mixoides	Sarcoma fibromixoide de baixo grau	MUC4
	Lipossarcoma mixoide	NY-ESO1
Neoplasias vasculares	Hemangioma epitelioide	CD31, ERG, FOSB (50%)
	Hemangioendotelioma epitelioide	CD31, ERG, CAMTA1 (90%), TFE3 (5%)
	Hemangioendotelioma pseudomiogênico	Citoqueratina, CD31, ERG, FOSB (90%)
Tumores SMARCB1-deficientes	Sarcoma epitelioide	Negatividade para SMARCB1/INI1 (90%)
	Tumor maligno da bainha neural periférica epitelioide	S100, SOX10, negatividade para SMARCB1/INI1 (70%)
	Cordoma pouco diferenciado/desdiferenciado	Brachyury, negatividade para SMARCB1/INI1 (100%)
	Condrossarcoma mixoide extraesquelético	S100 (20%), negatividade para SMARCB1/INI1 (17%)
Outros	Lipossarcoma bem diferenciado/desdiferenciado	MDM2, CDK4, p16
	Sarcoma Alveolar	TFE3

VII.2. PATOLOGIA MOLECULAR

Os testes de diagnóstico molecular permitem a identificação de alterações específicas através da análise de DNA e expressão gênica, realizadas por modernas técnicas de sequenciamento, hibridização e PCR em amostras emblocadas em parafina ou congeladas.

Do ponto de vista molecular, os sarcomas podem ser divididos em dois grupos principais: aqueles que carregam alterações moleculares específicas e aqueles com alterações cariotípicas complexas. Com a evolução do conhecimento e aprimoramento das técnicas moleculares, cada vez mais alterações específicas estão sendo identificadas nos sarcomas, fazendo com que o primeiro grupo não pare de crescer. As 3 principais alterações moleculares descritas em tumores de partes moles são translocações (ex: *sarcoma sinovial*, *sarcoma de Ewing*), mutações específicas (ex: *fibromatose*) e amplificações (ex: *lipossarcoma bem diferenciado*). A pesquisa destas alterações moleculares pode ser extremamente útil no diagnóstico quando morfologia e imuno-histoquímica não são suficientes para a completa subtipagem. Atualmente, com o advento de novas drogas alvo, o diagnóstico de certeza de alguns subtipos de sarcoma é fundamental para a terapia correta. As principais alterações moleculares podem ser vistas na tabela abaixo:

Tabela 4. Alterações moleculares e citogenéticas dos tumores de partes moles

Sarcoma	Alteração Genômica	Fusão Gênica , Genes Mutados
Angiossarcoma	Mutações missense Amplificações	*KDR, FLT4* *c-MYC*
Condrossarcoma mixoide extra-esquelético	t (9;22) (q22;q12) t (9;17) (q22;q12)	*EWSR1-NR4A3* *TAF2N-NR4A3*
Dermatofibrossarcoma protuberans	t (17;22) (q22;q13) der(22)t(17;22)	*COL1A1-PDGFB*
Fibrohistiocitoma angiomatoide	t (12;16) (q13;p11) t (2;22) (q33;q12)	*FUS-ATF1* *EWSR1-CREB1*
Fibromatose (Tumor desmóide)	Mutações de CTNNB1 ou APC	Mutações missense
Fibrossarcoma congênito	t (12;15) (p13;q25)	*ETV6-NTRK3*
Hemangioendotelioma epitelioide	t (1;3) (p36.3) (q25) t (X;11)	*WWTR1-CAMTA1* *YAP1-TFE3*
Lipossarcoma bem diferenciado/Tumor lipomatoso atípico	Ring cromossome	Amplificação de *MDM2, CDK4, HMGA2, GLI1*
Lipossarcoma mixóide/células redondas	t (12;16) (q13;p11) t (12;22) (q13;q12)	*FUS-DDIT3* *EWSR1-DDIT3*
Rabdomiossarcoma alveolar	t (2;13) (q35;q14) t (1;13) (p36;q14)	*PAX3-FOXO1A* *PAX7-FOXO1A*
Sarcoma alveolar de partes moles	t (X;17) (p11;q25)	*ASPSCR1-TFE3*
Sarcoma de células claras	t (12;22) (q13;q12) t (2;22) (q33;q12)	*EWSR1-ATF1* *EWSR1- CREB1*
Sarcoma epitelioide	Deleções	*SMARCB1/INI1*
Sarcoma fibromixoide de baixo grau	t (7;16) (q33-34;p11)	*FUS-CREB3L2*
Fibrossarcoma epitélioide esclerosante	t (11;16) (p11;p11)	*FUS-CREB3L1* *EWSR1-CREB3L1*
Sarcoma sinovial	t (X;18) (p11;q11) t (X;18) (p11;q11)	*SS18-SSX1* *SS18-SSX2*
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q12;q12) outras	*EWSR1-FLI1* *EWSR1-ERG* outras
Sarcoma indiferenciado de pequenas células com rearranjo de CIC	t(4;19)(q35;q13)	*CIC-DUX4*
Sarcoma indiferenciado de pequenas células com rearranjo de BCOR	inv(X)(p11)	*BCOR-CCNB3*
Tumor desmoplásico de pequenas células	t (11;22) (p13;q12)	*EWSR1-WT1*
Tumor fibroso solitário	der(12) (q13;q13)	*NAB2-STAT6*
Tumor miofibroblástico inflamatório	Diversas translocações envolvendo os genes ALK ou ROS Mutações	*ALK, ROS* (translocações) *RAS, RET*

VIII. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Em síntese, no diagnóstico dos tumores de partes moles é absolutamente necessário, sempre que possível, fornecer ao cirurgião ou oncologista os seguintes dados:

1. Classificação histológica (OMS).
2. Grau histológico (FNCLCC).
3. Dimensões da neoplasia.
4. Localização e estruturas invadidas pela neoplasia.
5. Presença ou ausência de necrose tumoral (quantificar).
6. Estado das margens cirúrgicas.
7. Estadiamento patológico.
8. Estudos complementares, se disponíveis.

IX DIAGNÓSTICO FINAL

IX.1. EXEMPLO 1:

Produto de ressecção de tumor na coxa direita:

1. Lipossarcoma mixoide.
2. Grau histológico (FNCLCC): 1 (baixo grau).
3. Tamanho: 4,5 x 3,0 x 2,5 cm.

Sarcoma	Alteração Genômica	Fusão Gênica , Genes Mutados
Angiossarcoma	Mutações missense Amplificações	*KDR, FLT4* *c-MYC*
Condrossarcoma mixoide extra-esquelético	t (9;22) (q22;q12) t (9;17) (q22;q12)	*EWSR1-NR4A3* *TAF2N-NR4A3*
Dermatofibrossarcoma protuberans	t (17;22) (q22;q13) der(22)t(17;22)	*COL1A1-PDGFB*
Fibrohistiocitoma angiomatoide	t (12;16) (q13;p11) t (2;22) (q33;q12)	*FUS-ATF1* *EWSR1-CREB1*
Fibromatose (Tumor desmóide)	Mutações de CTNNB1 ou APC	Mutações missense
Fibrossarcoma congênito	t (12;15) (p13;q25)	*ETV6-NTRK3*
Hemangioendotelioma epitelioide	t (1;3) (p36.3) (q25) t (X;11)	*WWTR1-CAMTA1* *YAP1-TFE3*
Lipossarcoma bem diferenciado/Tumor lipomatoso atípico	Ring cromossome	Amplificação de *MDM2, CDK4, HMGA2, GLI1*
Lipossarcoma mixóide/células redondas	t (12;16) (q13;p11) t (12;22) (q13;q12)	*FUS-DDIT3* *EWSR1-DDIT3*
Rabdomiossarcoma alveolar	t (2;13) (q35;q14) t (1;13) (p36;q14)	*PAX3-FOXO1A* *PAX7-FOXO1A*
Sarcoma alveolar de partes moles	t (X;17) (p11;q25)	*ASPSCR1-TFE3*
Sarcoma de células claras	t (12;22) (q13;q12) t (2;22) (q33;q12)	*EWSR1-ATF1* *EWSR1- CREB1*
Sarcoma epitelioide	Deleções	*SMARCB1/INI1*
Sarcoma fibromixoide de baixo grau	t (7;16) (q33-34;p11)	*FUS-CREB3L2*
Fibrossarcoma epitélioide esclerosante	t (11;16) (p11;p11)	*FUS-CREB3L1* *EWSR1-CREB3L1*
Sarcoma sinovial	t (X;18) (p11;q11) t (X;18) (p11;q11)	*SS18-SSX1* *SS18-SSX2*
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q12;q12) outras	*EWSR1-FLI1* *EWSR1-ERG* outras
Sarcoma indiferenciado de pequenas células com rearranjo de CIC	t(4;19)(q35;q13)	*CIC-DUX4*
Sarcoma indiferenciado de pequenas células com rearranjo de BCOR	inv(X)(p11)	*BCOR-CCNB3*
Tumor desmoplásico de pequenas células	t (11;22) (p13;q12)	*EWSR1-WT1*
Tumor fibroso solitário	der(12) (q13;q13)	*NAB2-STAT6*
Tumor miofibroblástico inflamatório	Diversas translocações envolvendo os genes ALK ou ROS Mutações	*ALK, ROS* (translocações) *RAS, RET*

VIII. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Em síntese, no diagnóstico dos tumores de partes moles é absolutamente necessário, sempre que possível, fornecer ao cirurgião ou oncologista os seguintes dados:

1. Classificação histológica (OMS).
2. Grau histológico (FNCLCC).
3. Dimensões da neoplasia.
4. Localização e estruturas invadidas pela neoplasia.
5. Presença ou ausência de necrose tumoral (quantificar).
6. Estado das margens cirúrgicas.
7. Estadiamento patológico.
8. Estudos complementares, se disponíveis.

IX DIAGNÓSTICO FINAL

IX.1. EXEMPLO 1:

Produto de ressecção de tumor na coxa direita:

1. Lipossarcoma mixoide.
2. Grau histológico (FNCLCC): 1 (baixo grau).
3. Tamanho: 4,5 x 3,0 x 2,5 cm.

4. Local: coxa direita.
5. Necrose: ausente.
6. Índice mitótico: 2/10 CGA.
7. Invasão angiolinfática: não detectada.
8. Invasão perineural: não detectada.
9. Margem cirúrgica: livre de neoplasia (ressecção marginal – área mais próxima dista 0,3 cm).
10. Estadiamento patológico (TNM, AJCC 8a edição): pT1.

IX.2. EXEMPLO 2:

Biópsia por agulha grossa de tumor de retroperitônio:

1. Sarcoma fusocelular/pleomórfico de alto grau (vide nota).
2. Grau histológico (FNCLCC): 3 (alto grau).
3. Tamanho: não informado.
4. Local: retroperitônio.
5. Necrose: presente em menos de 50% do fragmento.
6. Índice mitótico: 21/10 CGA.

Nota: É necessário estudo imuno-histoquímico para determinação da histogênese e melhor classificação da neoplasia. Caso haja interesse neste tipo de exame, favor entrar em contato com o laboratório.

IX.3. EXEMPLO 3:

Produto de ressecção de tumor da perna esquerda:

1. Mixofibrossarcoma.
2. Grau histológico (FNCLCC): 2 (alto grau).
3. Tamanho: 8,0 x 5,5 x 4,0 cm.
4. Local: perna esquerda.
5. Necrose: presente (menos de 50% da neoplasia).
6. Índice mitótico: 8/10 CGA.
7. Invasão angiolinfática: não detectada.
8. Invasão perineural: não detectada.
9. Margem cirúrgica inferior: comprometida pela neoplasia.
10. Demais margens cirúrgicas livres de neoplasia.
11. Estadiamento patológico (TNM, AJCC 8a edição): pT2.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cates MM, Cates JMM. Surgical resection margin classifications for high-grade pleomorphic soft tissue sarcomas of the extremity or trunk: definitions of adequate resection margins and recommendations for sampling margins from primary resection specimens. Mod Pathol. 2019 Oct;32(10):1421-1433.
2. Laurini JA, Cooper K, Fletcher CDM, Folpe AL, Gannon FH, Hunt JL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with soft tissue tumors. [CAP Web site]; 2019. https://documents.cap.org/protocols/cp-other-softtissue-resection-19-4011.pdf.
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al, eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford, UK: Wiley; 2016.
4. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. WHO Classification of Soft Tissue and Bone Tumors. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2013.
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
6. Schaefer, Inga-Marie, Gregory M. Cote and Jason L Hornick. "Contemporary Sarcoma Diagnosis, Genetics, and Genomics." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 36 2 (2018): 101-110 .
7. Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. Pathology. 2014 Feb;46(2):113-20.

CAPÍTULO 32

PELE – CARCINOMA BASOCELULAR

Gilles Landman, Mariangela Esther Alencar Marques, Mariana Petaccia de Macedo

Códigos de topografia:

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

I. Identificação do paciente:_____

II. Informações clínicas

II.1 Resumo clínico: _____

II.2 Topografia _____

- ☐ Não especificada

II.3 Procedimento para obtenção do espécime

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ *"Punch"*
- ☐ *"Shave"* (Incisão tangencial)
- ☐ Curetagem
- ☐ Outra (especificar)
- ☐ Biópsia excisional (Exérese)
- ☐ Fuso
- ☐ Ampla
- ☐ Saucerização

- ☐ Outra (especificar) ___
- ☐ Ampliação de margens
- ☐ Outro (especificar):_____
- ☐ Não especificado

II.4 Outros dados clínicos

Outros dados clínicos:

- ☐ História de tratamento tópico/estético prévio na lesão
- ☐ História de trauma prévio na lesão
- ☐ História de biópsia/exérese prévia da lesão
- ☐ Imunosupressão
- ☐ Radioterapia prévia no local
- ☐ História de Sindrome Hereditária de Predisposição ao Câncer (ex. síndrome de Gorlin, Xeroderma Pigmentoso)
- ☐ Se sim, Especificar:_____

II.5 Exame intraoperatório de congelação

Técnica utilizada

- ☐ Avaliação completa circunferencial de todas as margens circunferenciais e profunda (cortes tangenciais)
- ☐ Avaliação das margens laterais e profundas através de cortes convencionais

Margens cirúrgicas

- ☐ Livres
- ☐ Comprometidas (especificar quais) _____

III. Exame macroscópico

III.1 Descrição geral do espécime

III.1.1 Formato do espécime

- ☐ Fusiforme
- ☐ Discóide
- ☐ Irregular
- ☐ Outro (especificar):

III.1.2 Orientação do espécime

- ☐ Presente (especificar:____)
- ☐ Ausente

III.1.3 Componentes do espécime:

- ☐ Pele
- ☐ Pele com tecido adiposo subcutâneo
- ☐ Pele com tecido adiposo subcutâneo e outros tecidos extracutâneos (especificar, ex. cartilagem, músculo esquelético, osso)

III.1.4 Medidas do espécime

Eixo 1:_____ mm

Eixo 2: _____ mm

Espessura _____ mm

III.2 Descrição geral da lesão

III.2.1 Quantidade de lesões:

III.2.2 Formato: _____ (Bem delimitada / mal delimitada / Plana / Elevada / deprimida / nodular / verrucosa / irregular / ulcerada / crostosa / outro

III.2.3 Coloração: _____ (Normocrômica/ acastanhada/ enegrecida / esbranquiçada / outro: ____)

III.2.4 Medidas macroscópicas da lesão

- ☐ Maior eixo*: ____ mm
- ☐ Menor eixo: ____ mm
- ☐ Espessura _____ mm

** Lesões maiores que 20 mm de diâmetro máximo constituem maior risco independente de localização. A melhor medida de diâmetro é a medida clínica antes da exérese.*

III.2.5 Distância da lesão à margem mais próxima : _____ mm

(especificar a margem quando possível) ________

III.2.6 Processamento macroscópico:

- ☐ Representação da totalidade dos fragmentos
- ☐ Representação parcial dos fragmentos

IV. Exame microscópico

IV.1 Subtipos histológicos (OMS 2018)

- ☐ Nodular (incluindo as variantes cística, adenoide, pseudoglandular e queratótica)
- ☐ Superficial
- ☐ Micronodular[1]
- ☐ Infiltrativo[1]
- ☐ Esclerodermiforme[1] (morfeaforme)
- ☐ Carcinoma basoescamoso[1] (metatípico)
- ☐ Pigmentado
- ☐ Carcinoma Basocelular com diferenciação sarcomatóide[1]
- ☐ Carcinoma Basocelular com diferenciação anexial
- ☐ Fibroepitelial (Fibroepitelioma de Pinkus)

[1]*Componentes classificados como de alto risco*

Comentários:

**As variantes do Carcinoma Basocelular são divididas em grupo de baixo e de alto risco em relação à recorrência local e raramente metástase baseados em parâmetros clínicos e patológicos*

***Podem existir combinações de mais de um componente. Não há evidência científica sobre a importância clínica da porcentagem e localização microscópica de cada componente.*

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

IV.2Nível de comprometimento da neoplasia

- ☐ Dérmica
- ☐ Extradérmica

Se extradérmica, especificar

- ☐ Hipoderme
- ☐ Músculo
- ☐ Fáscia
- ☐ Pericôndrio
- ☐ Cartilagem
- ☐ Tendão/paratendão
- ☐ Periósteo
- ☐ Osso
- ☐ Outro:___

IV.2 Medida de profundidade de invasão

- ☐ Espessura de profundidade de invasão £ 6,0 mm
- ☐ Espessura de profundidade de invasão > 6,0 mm

* A medida deve ser feita a partir da camada granulosa da epiderme normal adjacente ao tumor

*A medida (espessura) de infiltração *maior que 6,0 mm da neoplasia aumenta o estadiamento da lesão para pT3*

IV.3 Invasão perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

Se presente, especificar:

- ☐ Localização do nervo acometido
  - ☐ Dérmico
  - ☐ Extradérmico
- ☐ Espessura do nervo acometido
  - ☐ <0.1 mm de calibre
  - ☐ ≥1 mm de calibre

*A presença de acometimento de nervo em localização extradérmica ou com ≥0.1 mm de calibre *aumenta o estadiamento da lesão para pT3*

IV.4 Invasão angiolinfática

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

IV.5 Margens cirúrgicas

Periféricas / radial / lateral / circunferencial

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

Profunda

- ☐ Comprometida
- ☐ Livre, < 1 mm
- ☐ Livre, 1 a 5 mm
- ☐ Livre, > 5 mm

IV.6 Estadiamento patológico TNM (AJCC 8ª edição)

☐ pT_ pN_

IV.7 Risco patológico

☐ Baixo risco
☐ Alto risco

V. Diagnóstico final (exemplo)

Exérese de lesão de pele de __:

Carcinoma basocelular esclerodermiforme, diâmetro máximo de 12 mm e espessura de infiltração de 2,0 mm (menor que 6,0 mm). Invasão até a derme. Presença de invasão perineural em nervo da derme (nervo com espessura menor que 0,1 mm). Não foi detectada invasão angiolinfática. Margens cirúrgicas radial: livres de neoplasia (1 a 5 mm). Margem cirúrgica profunda: livre de neoplasia (> 5 mm).

Nota 1: Estadiamento patológico TNM (AJCC8): pT1 pNX pMX.

VI. Comentários

VI.1 Processamento macroscópico

1. Espécime deve ser fixado em formalina tamponada a 10% e encaminhado ao estudo anatomopatológico num período breve
2. Processamento histológico:
    1. Representatividade: Os espécimes menores que 10 mm devem ser representados em sua totalidade. Acima de 10 mm a representação pode ser parcial considerando hipótese clínica e características da lesão. As lesões pigmentadas devem ser representadas inteiramente para avaliação histológica. Em casos de não visualização da lesão recomenda-se representação completa do espécime
    2. Espécimes de curetagem: Material proveniente de curetagem, em caso de material ser escasso e/ou friável considerar a possibilidade de utilizar a técnica de emblocamento celular como em amostras de citologia, com uso de centrifugação, espumas ou papéis de processamento e/ou substâncias como gel de agarose ou outros géis comerciais para este fim.
    3. Espécimes excisionais
        1. Devem ter suas margens pintadas com tinta apropriada. Em casos de identificação prévia com fios devem ser seguidas as orientações espaciais sinalizadas.
        2. Os cortes devem ser paralelos ao longo do maior eixo do espécime, em intervalos simétricos, e permitindo a avaliação das margens laterais/periféricas/circunferenciais e profunda mais próximas à lesão.

VI.2 Exame intraoperatório de congelação

Recomenda-se que a avaliação das margens cirúrgicas durante o exame pér-operatório das lesões de alto risco clínico e/ou patológico sejam feitas avaliando completamente toda a margem circunferencial/lateral/periférica/radial e profunda do espécime.

VI.3 Risco patológico de recorrência e/ou metástase

Tumores com ao menos uma das seguintes características são considerados como alto risco patológico (diretrizes clínicas segundo o National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE] do Reino Unido e/ou AJCC TNM 8ª edição e/ou NCCN):

1. Padrão de crescimento/diferenciação: infiltrativo, esclerodermiforme, micronodular, basoescamoso, sarcomatóide.
2. Lesões com medidas maiores que 20 mm independente do local. Prioritariamente considerar a medida clínica.
3. Nível de invasão: Além da hipoderme.
4. Espessura de infiltração tumoral: > 6 mm
5. Invasão perineural: presente em nervo além da derme ou com ≥0,1 mm de espessura
6. Invasão vascular angiolinfática presente.
7. Estádio TNM: pT2, pT3, pT4.
8. Margens comprometidas ou distando menos de 1,0 mm da neoplasia

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

VI.4 Risco Clínico de recorrência e/ou metástase

Segundo os critérios do *NCCN* tumores com alguma das seguintes características são consideradas como alto risco clínico: lesões localizadas em face central, pálpebras, sobrancelhas, periorbital, nariz, lábios, queixo, mandíbula, pele pré e retroauricular, genitália, mãos e pés; lesões em sítios de radioterapia prévia, lesões de pacientes com imunossupressão.

VI.5 Estadiamento patológico (AJCC. 8 edição) (exclui carcinomas da pálpebra, vulva e pênis)

T – Tumor primário

- ☐ TX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma in situ
- ☐ T1 – Tumor com 20 mm ou menos em sua maior dimensão
- ☐ T2 – Tumor com mais de 20 mm mas não maior que 40 mm em sua maior dimensão
- ☐ T3 – Tumor com mais de 40 mm em sua maior dimensão

ou qualquer tumor que apresente invasão óssea incipiente

ou invasão perineural em nervo extradérmico ou medindo mais ou igual a 0,1 mm de espessura

ou invasão considerada profunda (invasão além do tecido subcutâneo ou > 6,0 mm de profundidade)

- ☐ T4a – Tumor que invade grosseiramente o osso cortical ou medular óssea
- ☐ T4b- Tumor com invasão da base de crânio ou envolvimento do forâmen da base do crânio.

N – Linfonodos regionais

- ☐ NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ N1 – Metástase em linfonodo único ipsilateral, ≤30 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N2a – Metástase em linfonodo único ipsilateral > 30 mm e não maior que 60 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N2b – Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum com mais de 60 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 60 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N3a – Metástase em linfonodo > que 60 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N3b – Metástase em qualquer linfonodo com extravasamento extranodal

M – Metástases a distância

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

VI.6 Imuno-histoquímica

O uso do estudo imunoistoquímico pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre algumas lesões da pele. Listados abaixo resumo simplificado de painéis. *Abreviação: Positivo (+) e negativo (-).*

☐ **CBC** (*BerEP4+, CD10+, EMA–) versus* **CEC** (*BerEP4–, CD10-, EMA+)*

☐ **CBC** (*receptor de andrógeno +, CK20– (células de Merkel), D2–40–, CD 10– (estroma), CK15– (na periferia dos blocos basaloides) versus* **tricoepitelioma** (*RA–, CK20+ (células de Merkel), D2-40+ (na periferia dos blocos basaloides), CD 10+ (estroma), CK15+ (na periferia dos blocos basaloides), CD34 + (estroma)**

☐ **CBC infiltrativo/esclerodermiforme (**CK15–, CEA–, *CD34 – (estroma), p75- versus* **Tricoepitelioma desmoplásico** (*CK15+, CEA–, CD34 + (estroma), p75+ versus* **Carcinoma anexial microcístico (***CK15+, CEA+ (ductos), CD34 – (estroma), p75+/-* *

(*) a especificidade e sensibilidade destas reações imuno-histoquímicas é variável e deve ser contextualizada com dados morfológicos.

VI.7 Biomarcadores

A via de sinalização intracelular sonic hedgehog tem papel importante na patogênese do Carcinoma Basocelular. Existem moléculas inibitórias dessa via aprovadas para o tratamento adjuvante de pacientes com Carcinoma Basocelular em cenários clínicos específicos, contudo seu uso não está condicionado à necessidade de pesquisa de alterações na amostra tumoral.

VII. Bibliografia

Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al. (eds). American Joint Committee Cancer Staging Manual (8th edition). Switzerland: Springer International Publishing, 2017.

Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R et al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell Skin Cancer, Version 1. 2019. Accessed august 2018. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds). TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.

Keohane SG, Proby CM, Newlands C, Motley RJ, Nasr I, Mohd Mustapa MF et al.

The new 8th edition of TNM staging and its implications for skin cancer: a review by the British Association of Dermatologists and the Royal College of Pathologists, UK. Br J Dermatol 2018;179:824–828

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

Tammie Ferringer (2015) Immunohistochemistry in Dermatopathology. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: January 2015, Vol. 139, No. 1, pp. 83-105.

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

The Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma. 4. ed. London: The Royal College of Pathologists, 2019. Disponível em: https://www.rcpath.org/uploads/assets/53688094-791e-4aaa-82cec42c3cb65e35/dataset-for-histopathological-reporting-of-primary-cutaneous-basal-cell-carcinoma.pdf;

CAPÍTULO 33

PELE – CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

Gilles Landman

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

Códigos de topografia:

C44 Pele

C44.1 Pálpebra

C44.2 Ouvido externo

C44.3 Pele de outras partes e de partes não especificadas da face

C44.4 Pele da cabeça e do pescoço

C44.5 Pele do tronco

C44.6 Pele do ombro e membro superior

C44.7 Pele do quadril e membro inferior

C44.8 Lesão sobreposta da pele

C44.9 Pele, SOE (exclui pele da vulva C51, do pênis C60.9 e do escroto C63.2)

Carcinoma de Células de Merkel da pele: biópsia incisional, excisão, reexcisão, linfadenectomia

I. Identificação e resumo clínico:

Outra neoplasia prévia ou concomitante

- ☐ Não
- ☐ Qual neoplasia e órgão_____

II. Dados clínicos relevantes:

Topografia _____

- ☐ Não especificada

Procedimento cirúrgico:

- ☐ Biópsia, "punch"
- ☐ Biópsia, "shave"
- ☐ Biópsia, outra: _____
- ☐ Exérese, fuso
- ☐ Exérese, ampla
- ☐ Exérese, outra: _____
- ☐ Curetagem
- ☐ Ampliação, fuso
- ☐ Ampliação, ampla
- ☐ Ampliação, outra: _____
- ☐ Outro (especificar): _____
- ☐ Não especificado

Exame intraoperatório por congelação

- ☐ Tipo histológico _____

Margens cirúrgicas:

- ☐ Livres
- ☐ Comprometidas (especificar): _____

III. Procedimento cirúrgico:

- ☐ Biópsia, incisional
- ☐ Excisão
- ☐ Re-excisão
- ☐ Linfadenectomia, linfonodo sentinela
- ☐ Linfadenectomia, linfonodos regionais (especificar): _____
- ☐ Outro (especificar): _____
- ☐ Não especificado

IV. Exame macroscópico:

IV.1 Tumor macroscópico

- ☐ Presente
- ☐ Não identificado

IV.2 Sítio tumoral:

- ☐ Especificar (se conhecido): _____
- ☐ Não especificado

IV.3 Tamanho tumoral:

Maior dimensão: ___ cm

- ☐ + Dimensões adicionais: ___ x ___ cm
- ☐ Indeterminado (em produtos de biópsia por punch ou biópsia incisional).

V.Exame microscópico

V.1 Espessura tumoral (vide comentário A)

- ☐ + Espessura : ___ mm
- ☐ + Espessura: ao menos ___ mm (em produtos de biópsia por punch ou biópsia incisional).

V.2 Nível de comprometimento (vide comentário B):

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

V.3 Margens

Margens periféricas

- ☐ Não podem ser acessadas
- ☐ Livres de neoplasia

Distância do carcinoma à margem mais próxima: ___ mm

Especificar margem(ens), se possível: _____

- ☐ Comprometida por carcinoma

Especificar margem(ens), se possível: _____

Margem profunda

- ☐ Não pode ser acessada
- ☐ Livre de neoplasia

Distância do carcinoma àmargem mais próxima: ___ mm

Especificar localização(ões), se possível: _____

- ☐ Envolvida por carcinoma

Especificar localização(ões), se possível: _____

V.4 Invasão angiolinfática (vide comentário C)

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.5 Índice mitótico (vide comentário D)

- ☐ <1/mm^2
- ☐ Espeficicar: ___ /mm^2

V.6Linfócitos intra-tumorais (vide comentário E)

- ☐ Não identificados
- ☐ Presentes, não proeminentes
- ☐ Presentes, proeminentes

V.7. Padrão de crescimento tumoral (vide comentário F)

- ☐ Nodular
- ☐ Infiltrativo

V.8. Presença de neoplasia secundária (vide comentário G)

- ☐ Presente (especificar tipo): _____
- ☐ Não identificada

V.9. Linfonodos (apenas se linfonodos presentes no espécime) (vide comentário H)

Número de linfonodos sentinela examinados: _____

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

Número de linfonodos com metástase: _____

Tumor macroscópico:

- ☐ Presente
- ☐ Não identificado
- ☐ Indeterminado

Tamanho do maior foco metastático: ___ mm

Extensão extranodal:

- ☐ Presente
- ☐ Não identificada

V.10. Estadiamento patológico (pTNM – 2018) (vide comentário I)

Descritores do TNM (incluir apenas se aplicável) (selecionar todos que se apliquem)

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

Tumor primário (pT)

- ☐ pTX: Tumor primário não pode ser verificado
- ☐ pT0: Ausência de evidência de tumor primário (por exemplo, apresentação nodal/metastática sem tumor primário associado)
- ☐ pTis: Tumor primário In situ
- ☐ pT1: Dimensão máxima tumoral igual a ou menor que 2cm
- ☐ pT2: Dimensão máxima tumoral maior que 2 cm, até 5 cm
- ☐ pT3: Dimensão máxima tumoral maior que 5 cm
- ☐ pT4: Tumor primário invade osso, músculo, fáscia, ou cartilagem

Linfonodos regionais (pN)

- ☐ pNX: Linfonodos não podem ser examinados histopatológicamente (removidos préviamente ou não excisados)
- ☐ pN0: Ausência de metástase linfonodal regional ao exame histopatológico
- ☐ pN1a(sn): Metastase em linfonodo(s) regional(is) clinicamente oculta, detectada apenas por exame de linfonodo sentinela.
- ☐ pN1a: Metástase em linfonodo regional, clínicamente oculta, detectada após dissecção de linfonodos.
- ☐ pN1b: Metástase regional detectada clínica ou radiológicamente, confirmada por exame histopatológico.
- ☐ pN2: Metástase em trânsito sem metástase linfonodal.
- ☐ pN2: Metástase em trânsito com metástase linfonodal.

Metastase à distância (pM)

- ☐ Não aplicável
- ☐ pM0: Ausência de metástase à distância.
- ☐ pM1: Metástase além de linfonodos regionais
- ☐ pM1a: Metástase à distância para pele, tecido subcutâneo, ou linfonodos
- ☐ pM1b: Metástase para pulmão
- ☐ pM1c: Metástase para qualquer outro sítio visceral

Achados patológicos adicionais

Especificar: _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de excisão de lesão de pele:

- ☐ Carcinoma de células de Merkel, localizado na pele do pescoço, medindo 3,3 x 2,7 x 2,1 cm e 0,8 mm de espessura.
- ☐ Nível de comprometimento: derme.
- ☐ Presença de infiltração angiolinfática.
- ☐ Índice mitótico: 2 mitoses/mm^2 .
- ☐ Linfócitos intratumorais: presentes, em número não proeminente.
- ☐ Padrão de crescimento: infiltrativo.
- ☐ Lesão associada: presente, carcinoma epidermoide bem diferenciado focal.
- ☐ Margens periféricas livres, sendo de 5 mm a menor distância da neoplasia à margem mais próxima.
- ☐ Margem profunda livre de neoplasia, sendo de 8 mm a menor distância da neoplasia à margem.
- ☐ Linfonodo sentinela livre de neoplasia metastática (avaliação realizada por H&E e por imuno-histoquímica; total de linfonodos avaliados: 01).
- ☐ Estadiamento patológico: pT2, pN0, pMx

VII. Considerações gerais:

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

O diagnóstico histopatológico de CCM deve ser confirmado sempre que possivel com imuno-histoquímica com a finalidade de se afastar outros tumores de células pequenas redondas e azuis, mais notadamente a metástase cutânea de carcinoma de pequenas células do pulmão. Neste sentido, o painel deve incluir ao menos CK20 e TTF1, pois o primeiro apresenta alta sensilibilidade (é expresso em cerca de 90% dos casos de CCM) e o segundo é expresso em cerca de 83-100% dos casos de carcinomas de pequenas células do pulmão e virtualmente negativo em carcinoma de células de Merkel. O perfil imuno-histoquímico clássico da neoplasia é dado por CK7-/CK20+, TTF1 -. Casos de CCM com perfis CK7+/CK20+, CK7+/ CK20- e CK7-/CK20- estão bem documentados na literatura, porém são exceções e não a regra (7). Outros anticorpos devem ser adicionados ao painel (cromogranina, sinaptofisina, S100, CD45) com finalidade de se afastar outras neoplasias de células pequenas redondas e azuis. O anticorpo policlonal CM2B4 (anti-epitopo antigênico do antígeno MCV T) e' expresso em cerca de apenas 67% dos casos de CCM, porém futuros estudos serão de utilidade para a validação do uso deste anticorpo com finalidade diagnóstica em CCM.

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

Resumo do painel imuno-histoquímico sugerido:

Painel mínimo:

- ☐ CK7 (-)
- ☐ CK20 (+, paranuclear)
- ☐ TTF-1 (-)

Painel completo:

- ☐ CK7 (-)
- ☐ CK20 (+, paranuclear)
- ☐ Pan-citoceratina AE1/AE3 (+)
- ☐ Cromogranina (+)
- ☐ Sinaptofisina (+)
- ☐ TTF-1 (exclusão de carcinoma pulmonar)
- ☐ Proteína S-100 (exclusão de melanoma)
- ☐ CD45 (exclusão de linfoma)

VIII. Comentários:

A. Espessura tumoral

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

B. Nível de comprometimento

Tem sido demonstrado em estudos retrospectivos que neoplasias que envolvem o subcutâneo têm pior prognóstico em comparação a tumores restritos à derme. Tumores que envolvem estruturas extra-cutâneas (fascia, musculo, osso e cartilagem) são estadiados como pT4.

C. Invasão angiolinfática

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

D. Atividade mitótica

A presença de >10 figuras de mitoses/campo de grande aumento microscópico tem sido correlacionada com maior tamanho tumoral e pior prognóstico (10). Porém, a definição de grande aumento microscópico não foi especificada em nenhum estudo até o momento. Assim, reportar figuras de mitose por área (mm^2) tem o potencial de maior reprodutibilidade inter-observadores. Neste último método, ausência de mitoses pode ser reportada como "<1 mm2".

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

E. Linfócitos infiltrativos do tumor

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

F. Padrão de crescimento tumoral

Pode ser nodular ou infiltrativo. O padrão de crescimento nodular é definido como boa circunscrição da neoplasia em relação ao estroma adjacente. O padrão de crescimento infiltrativo é definido como ausência de boa circunscrição em relação ao estroma adjacente. Em tumores que apresentem ambos os padrões de crescimento, este deve ser classificado como infiltrativo. Dados preliminares sugerem que o padrão de crescimento nodular esteja associado a melhor sobrevida se comparado ao padrão infiltrativo.

G. Presença de segunda neoplasia maligna

CCM tem apresentado correlação com neoplasias cutâneas e hematológicas, principalmente carcinoma epidermóide e leucemia mielóide crônica . Existe evidência de pior prognóstico em casos em que há segunda neoplasia maligna concomitante ou não ao carcinoma de células de Merkel.

H. Avaliação de linfonodos

A avaliação de linfonodos deve incluir a realização de imuno-histoquímica em casos negativos ao exame histopatológico convencional, sendo considerados negativos para neoplasia apenas após confirmação por imuno-histoquímica. O painel imuno-histoquímico neste contexto deve incluir ao menos um anticorpo (CK20, AE1/AE3, CK116, Cam 5.2, CD56, sinaptofisina e/ou cromogranina). Células tumorais isoladas em um linfonodo são classificadas como micrometástase e o respectivo estadiamento identificado como pN1a.

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

I. Grupamentos de estadio

Pacientes com carcinoma de células de Merkel *in situ* exclusivo são classificados em estádio 0 (zero).

Pacientes sem evidência de metástase regional ou à distância (tanto clinicamanete como patologicamente) são divididos em dois estadios: estadio I para tumores de até (incluindo) 2,0 cm de tamanho e estadio II para tumores primários maiores que 2,0 cm, sem metástases linfonodais ou a distância. Estadio II é subdividido em A e B baseado no tamanho, sendo IIA maior que 2,0 cm e IIB quando invadem estruturas adjacentes (osso, cartilagem, fascia e músculos). Estadio III é tambem subdividido em IIIA para pacientes com linfonodal detectada por linfonodo sentinela ou por dissecção linfonodal, quando com CCM *in situ* acompanhado de linfonodo clinica ou radiológicamente detectada e IIIB para pacientes com T1-4 e metástases linfonodais e/ou em trânsito. Não há subgrupos para carcinoma de células de Merkel de estadio IV.

O estadiamento patologico é resumido como segue:

Estadio 0	pTis	pN0, pN0/pNx	M0
Estadio I	pT1	N0, pN0	M0
Estadio IIA	pT2/pT3	N0, pN0	M0
Estadio IIB	pT4	N0, pNx	M0
Estadio IIIA	pT1-4	pN1a(sn) ou pN1a	M0
pT0	pN1b		M0
Estadio IIIB	pT1-4	pN1, pN1b-3	M0
Estadio IV	pT0-4	Qualquer N	M1

Bibliografia:

Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. J Cutan Pathol. 2010 Jan;37(1):20-7

Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. Cancer. 2008 Nov 1;113(9):2549-58.

Andres C, Belloni B, Flaig MJ. Value of Merkel cell polyomavirus DNA detection in routine pathology. Am J Dermatopathol. 2011 may;33(3):329-30.

Becker JC, Stang A, Hausen AZ, Fischer N, DeCaprio JA, Tothill RW, Lyngaa R,Hansen UK, Ritter C, Nghiem P, Bichakjian CK, Ugurel S, Schrama D. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEC. Cancer Immunol Immunother. 2018;67(3):341-351.

Busam KJ, Jungbluth AA, Rekthman N, Coit D, Pulitzer M, Bini J, Arora R, Hanson NC, Tassello JA, Frosina D, Moore P, Chang Y. Merkel cell polyomavirus expression in merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas. Am J Surg Pathol. 2009 Sep;33(9):1378-85.

Calder KB, Smoller BR. New insights into merkel cell carcinoma. Adv Anat Pathol. 2010 May;17(3):155-61.

Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. Arch Pathol Lab Med. 2001 Feb;125(2):228-31.

Duprat JP, Landman G, Salvajoli JV, Brechtbühl ER. A review of the epidemiology and treatment of Merkel cell carcinoma. Clinics (Sao Paulo).2011;66(10):1817-23.

Fields RC, Coit DG. Is a "Merkel" just like a melanoma? The pathologic analysis of Merkel cell carcinoma specimens. Ann Surg Oncol. 2012Oct;19(11):3304-6.

Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnso TM, Bichakjian CK, Wong SL. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC Staging System. Ann. Surg. Oncol. 2016;23:3564-3571.

Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, Johnson TM, Liegeois-Kwon NJ, Otley CC, Paulson KG, Ross MI, Yu SS, Zeitouni NC, Byrd DR,Sondak VK, Gershenwald JE, Sober AJ, Nghiem P. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol. 2010 Nov;63(5):751-61.

Lim CS, Whalley D, Haydu LE, Murali R, Tippett J, Thompson JF, Hruby G,Scolyer RA. Increasing tumor thickness is associated with recurrence and poorer survival in patients with Merkel cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(11):3325-34.

Rao P, Balzer BL, Lemos BD, Liegeois NJ, McNiff JM, Nghiem P, Prieto VG, Smith MT, Smoller BR, Wick MR, Frishberg DP. Protocol for the examination of specimens from patients with Merkel cell carcinoma of the skin. Arch Pathol Lab Med. 2010 Mar;134(3):341-4.

CAPÍTULO 34

PELE – CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Gilles Landman, Mariangela Esther Alencar Marques, Mariana Petaccia de Macedo

Códigos de topografia:

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

I. Identificação do paciente:_____

II. Informações clínicas

II.1 Resumo clínico: _____

II.2 Topografia _____

- ☐ Não especificada

II.3 Procedimento para obtenção do espécime

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ *"Punch"*
- ☐ *"Shave" (Incisão tangencial)*
- ☐ Curetagem
- ☐ Outra (especificar)
- ☐ Biópsia excisional (Exérese)
- ☐ Fuso
- ☐ Ampla
- ☐ Saucerização

- ☐ Outra (especificar) ___
- ☐ Ampliação de margens
- ☐ Outro (especificar):_____
- ☐ Não especificado

II.4 Outros dados clínicos

Outros dados clínicos:

- ☐ História de tratamento tópico/estético prévio na lesão
- ☐ História de trauma prévio na lesão
- ☐ História de biópsia/exérese prévia da lesão
- ☐ Imunosupressão
- ☐ Radioterapia prévia no local
- ☐ História de Sindrome Hereditária de Predisposição ao Câncer (ex. síndrome de Gorlin, Xeroderma Pigmentoso)
- ☐ Se sim, Especificar:_____

II.5 Exame intraoperatório de congelação

Técnica utilizada

- ☐ Avaliação completa circunferencial de todas as margens circunferenciais e profunda (cortes tangenciais)
- ☐ Avaliação das margens laterais e profundas através de cortes convencionais

Margens cirúrgicas

- ☐ Livres
- ☐ Comprometidas (especificar quais) _____

III. Exame macroscópico

III.1 Descrição geral do espécime

III.1.1 Formato do espécime

- ☐ Fusiforme
- ☐ Discóide
  - ☐ Irregular
  - ☐ Outro (especificar):_____

III.1.2 Orientação do espécime

- ☐ Presente (especificar:____)
- ☐ Ausente

III.1.3 Componentes do espécime:

- ☐ Pele
- ☐ Pele com tecido adiposo subcutâneo
- ☐ Pele com tecido adiposo subcutâneo e outros tecidos extracutâneos (especificar, ex. cartilagem, músculo esquelético, osso)

III.1.4 Medidas do espécime

Eixo 1:_____ mm

Eixo 2: _____ mm

Espessura _____ mm

III.2 Descrição geral da lesão

III.2.1 Quantidade de lesões:

III.2.2 Formato: _____(Bem delimitada / mal delimitada / Plana / Elevada / deprimida / nodular / verrucosa / irregular / ulcerada / crostosa / outro_____)

III.2.3 Coloração: _____ (Normocrômica/ acastanhada/ enegrecida / esbranquiçada / outro: _____)

III.2.4 Medidas macroscópicas da lesão

- ☐ Maior eixo*: ____ mm
- ☐ Menor eixo: ____ mm
- ☐ Espessura _____ mm

** Lesões maiores que 20 mm de diâmetro máximo constituem maior risco independente de localização. A melhor medida de diâmetro é a medida clínica antes da exérese.*

III.2.5 Distância da lesão à margem mais próxima : _____ mm

(especificar a margem quando possível) _____

III.2.6 Processamento macroscópico:

- ☐ Representação da totalidade dos fragmentos
- ☐ Representação parcial dos fragmentos

IV.Exame microscópico

IV.1 Subtipos histológicos (OMS 2018)

*As variantes do Carcinoma de Células Escamosas são divididas em grupo de baixo e de alto risco em relação à recorrência local e/ou metástase baseados em parâmetros clínicos e patológicos

Carcinoma de Células Escamosas

- ☐ Carcinoma de células escamosas "*in-situ*" (Doença de Bowen)
- ☐ Carcinoma de células escamosas
- ☐ Queratoacantoma (Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, tipo Queratoacantoma)
- ☐ Carcinoma de Células escamosas acantolítico*
- ☐ Carcinoma de células escamosas fusocelular (sarcomatoide)*
- ☐ Carcinoma de células escamosas verrucoso
- ☐ Carcinoma de células escamosas adenoescamoso*
- ☐ Carcinoma de células escamosas de células claras
- ☐ especificar:__

**Componentes classificados como de alto risco*

IV.2Grau histológico

- ☐ GX: Não avaliável
- ☐ G1: Bem diferenciado
- ☐ G2: Moderadamente diferenciado
- ☐ G3: Pouco diferenciado

VI.3Nível de comprometimento da neoplasia

- ☐ Dérmica
- ☐ Extradérmica

Se extradérmica, especificar

- ☐ Hipoderme
- ☐ Músculo
- ☐ Fáscia
- ☐ Pericôndrio
- ☐ Cartilagem
- ☐ Tendão/paratendão
- ☐ Periósteo
- ☐ Osso
- ☐ Outro:_____

IV.4 Espessura de profundidade de invasão

- ☐ ≤2 mm
- ☐ >2 mm a 4 mm
- ☐ >4 mm a 6 mm
- ☐ >6 mm

* A medida deve ser feita a partir da camada granulosa da epiderme normal adjacente ao tumor

IV.4 Invasão perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

Se presente, especificar:

- ☐ Localização do nervo acometido
  - ☐ Dérmico
  - ☐ Extradérmico
- ☐ Espessura do nervo acometido
  - ☐ <0.1 mm de calibre
  - ☐ ≥1 mm de calibre

*A presença de acometimento de nervo em localização extradérmica ou com ≥0.1 mm de calibre *aumenta o estadiamento da lesão para pT3*

IV.4 Invasão angiolinfática

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

IV.5 Margens cirúrgicas

Periféricas / radial / lateral / circunferencial

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

Profunda

- ☐ Comprometida
- ☐ Livre, < 1 mm
- ☐ Livre, 1 a 5 mm
- ☐ Livre, > 5 mm

IV.6 Estadiamento patológico TNM (AJCC 8ª edição)

- ☐ pT_ pN_

IV.7 Risco patológico

- ☐ Baixo risco
- ☐ Alto risco

V. Diagnóstico final (exemplo)

Exérese de lesão de pele de __:

Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, invasivo, com diâmetro máximo de 12 mm e espessura de infiltração de 2 mm. Invasão da neoplasia até a derme. Não foi detectada invasão perineural ou angiolinfática. Margens cirúrgicas periféricas: livres de neoplasia (1 a 5 mm). Margem cirúrgica profunda: livre de neoplasia (> 5 mm).

Nota 1: Estadiamento patológico TNM (AJCC 8ª edição): pT1 pNX pMX.

VI. Comentários

VI.1 Processamento macroscópico

1. Espécime deve ser fixado em formalina tamponada a 10% e encaminhado ao estudo anatomopatológico num período breve
2. Processamento histológico:
    - ☐ Representatividade: Os espécimes menores que 10 mm devem ser representados em sua totalidade. Acima de 10 mm a representação pode ser parcial considerando hipótese clínica e características da lesão. As lesões pigmentadas devem ser representadas inteiramente para avaliação histológica. Em casos de não visualização da lesão recomenda-se representação completa do espécime
    - ☐ Espécimes de curetagem: Material proveniente de curetagem, em caso de material ser escasso e/ou friável considerar a possibilidade de utilizar a técnica de emblocamento celular como em amostras de citologia, com uso de centrifugação, espumas ou papéis de processamento e/ou substâncias como gel de agarose ou outros géis comerciais para este fim.
    - ☐ Espécimes excisionais
        - ☐ Devem ter suas margens pintadas com tinta apropriada. Em casos de identificação prévia com fios devem ser seguidas as orientações espaciais sinalizadas.
        - ☐ Os cortes devem ser paralelos ao longo do maior eixo do espécime, em intervalos simétricos, e permitindo a avaliação das margens laterais/periféricas/circunferenciais e profunda mais próximas à lesão.

VI.2 Exame intraoperatório de congelação

Recomenda-se que a avaliação das margens cirúrgicas durante o exame pér-operatório das lesões de alto risco clínico e/ou patológico sejam feitas avaliando completamente toda a margem circunferencial/lateral/periférica/radial e profunda do espécime.

VI.3 Diferenciação histológica

Grau 1: Tumores bem diferenciados são caracterizados por epitélio escamoso com queratinização facilmente reconhecível e abundante, pontes intercelulares evidentes, mínimo pleomorfismo, atividade mitótica inconspícua

Grau 2: Tumores moderadamente diferenciados apresentam maior desorganização estrutural e diferenciação escamosa menos óbvia, pleomorfismo mais pronunciado, figuras de mitose podem ser numerosas.

Grau 3: Tumores pouco diferenciados exibem raras pontes intercelulares e apenas pequenos focos de queratinização, podendo ser difícil estabelecer a presença de diferenciação escamosa.

VI.4Risco patológico de recorrência e/ou metástase

Tumores com ao menos uma das seguintes características são considerados como alto risco patológico (diretrizes clínicas segundo o National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE] do Reino Unido e/ou AJCC TNM 8ª edição e/ou NCCN):

1. Grau de diferenciação: pouco diferenciado
2. Presença de subtipo histológico de alto risco: acantolítico, fusocelular (sarcomatoide) e adenoescamoso.
3. Lesões com diâmetros maiores que 20 mm independente do local
4. Espessura de infiltração tumoral: > 4 mm ou 6 mm
5. Nível de infiltração: além da hipoderme
6. Invasão perineural: presente em nervo além da derme ou com ≥0,1 mm de espessura
7. Invasão angiolinfática: presente
8. Estadio TNM: pT2, pT3, pT4
9. Margens comprometidas ou distando menos de 1,0 mm

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

VI.5Risco Clínico de recorrência e/ou metástase

Segundo os critérios do *NCCN* tumores com alguma das seguintes características são consideradas como alto risco clínico: lesões localizadas em face central, pálpebras, sobrancelhas, periorbital, nariz, lábios, queixo, mandíbula, pele pré e retroauricular, genitália, mãos e pés; lesões em sítios de radioterapia prévia, lesões de pacientes com imunossupressão.

VI.6 Estadiamento patológico (AJCC. 8 edição) (exclui carcinomas da pálpebra, vulva e pênis)

T – Tumor primário

- ☐ TX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma in situ
- ☐ T1 – Tumor com 20 mm ou menos em sua maior dimensão
- ☐ T2 – Tumor com mais de 20 mm mas não maior que 40 mm em sua maior dimensão
- ☐ T3 – Tumor com mais de 40 mm em sua maior dimensão ou qualquer tumor que apresente invasão óssea incipiente

ou invasão perineural em nervo extradérmico ou medindo mais ou igual a 0,1 mm de espessura

ou invasão considerada profunda (invasão além do tecido subcutâneo ou > 6,0 mm de profundidade)

- ☐ T4a- Tumor que invade grosseiramente o osso cortical ou medular óssea
- ☐ T4b- Tumor com invasão da base de crânio ou envolvimento do forâmen da base do crânio.

N – Linfonodos regionais

- ☐ NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ N1 – Metástase em linfonodo único ipsilateral, ≤30 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N2a – Metástase em linfonodo único ipsilateral > 30 mm e não maior que 60 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N2b – Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum com mais de 60 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum com mais de 60 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N3a – Metástase em linfonodo > que 60 mm em sua maior dimensão e sem extravasamento extranodal
- ☐ N3b – Metástase em qualquer linfonodo com extravasamento extranodal

M – Metástases a distância

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

VI.7 Imuno-histoquímica

O uso do estudo imunoistoquímico pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre algumas lesões da pele. Listados abaixo resumo simplificado de painéis. *Abreviação: Positivo (+) e negativo (-).*

- ☐ **CBC** (BerEP4+, CD10+, EMA –) versus **CEC** (BerEP4-, CD10-, EMA+)*
- ☐ **CEC** (CK15-, CEA+ (células tumorais) versus **Porocarcinoma** (CK15+, CEA+ (ductos), Citoqueratina de baixo peso molecular+ (ductos)*
- ☐ **CEC** (BerEP4-, adipofilina-, CAM 5.2-) versus **Carcinoma sebáceo** (BerEP4+, adipofilina+, CAM5.2+)*

(*) a especificidade e sensibilidade destas reações imuno-histoquímicas é variável e deve ser contextualizada com dados morfológicos.

VII. Bibliografia

Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al. (eds). American Joint Committee Cancer Staging Manual (8th edition). Switzerland: Springer International Publishing, 2017.

Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R et al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Squamous Cell Skin Cancer, Version 2. 2019. Accessed october 2018. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds). TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.

Keohane SG, Proby CM, Newlands C, Motley RJ, Nasr I, Mohd Mustapa MF et al.

The new 8th edition of TNM staging and its implications for skin cancer: a review by the British Association of Dermatologists and the Royal College of Pathologists, UK. Br J Dermatol 2018;179:824–828

Tammie Ferringer (2015) Immunohistochemistry in Dermatopathology. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: January 2015, Vol. 139, No. 1, pp. 83-105..

The Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary invasive cutaneous squamous cell carcinoma and regional lymph nodes. v. 4. ed. London: The Royal College of Pathologists, 2019. Disponível em: https://www.rcpath.org/uploads/assets/9c1d8f71-5d3b-4508-8e6200f11e1f4a39/dataset-for-histopathological-reporting-of-primary-invasive-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-and-regional-lymph-nodes.pdf

CAPÍTULO 35

PELE – MELANOMA CUTÂNEO

Mariangela Esther Alencar Marques, Gilles Landman.

Códigos de topografia

C44- pele

C44.1 Pálpebra

C44.2 Ouvido externo

C44.3 Pele de outras partes e de partes não especificadas da face

C44.4 Pele da cabeça e do pescoço

C44.5 Pele do tronco

C44.6 Pele do ombro e membro superior

C44.7 Pele do quadril e membro inferior

C44.8 Lesão sobreposta da pele

C44.9 Pele, SOE (exclui pele da vulva C51.-, do pênis C60.9 e do escroto C63.2)

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ Topografia_____
- ☐ Lateralidade_____
- ☐ D
- ☐ E
- ☐ Linha media
- ☐ Não especificada
- ☐ Tempo de lesão_____
- ☐ Alterações recentes_____

III. Procedimento cirúrgico:

- ☐ Excisional
- ☐ "Shave/Saucerização
- ☐ Re- excisão
- ☐ Não especificado

Simples

Com estudo do linfonodo sentinela

- ☐ Uma base linfonodal (local)
- ☐ Mais de uma base linfonodal (locais)

Com esvaziamento linfonodal

- ☐ Exérese de metástase
- ☐ Outro (especificar)_____

IV.Exame macroscópico

IV.1 Tipo de fixador

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

IV.2 Medidas do espécime:

Maior diâmetro_____mm

Menor diâmetro_____mm

Espessura_____mm

IV.3 Tamanho do tumor:

Diâmetro máximo_____mm

Espessura_____mm

- ☐ Não avaliável

IV.4 Distância da lesão à margem mais próxima _____ mm

- ☐ Não avaliável

IV.5 Descrição do tumor

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

IV.6 Satélite

- ☐ Presente
- ☐ Ausente
- ☐ Não avaliável

IV.7 Metástase em transito

- ☐ Presente
- ☐ Ausente
- ☐ Não avaliável

Nota 1 Satélite Macroscópica (SAT): Tumor macroscopicamente visível, distando ate 2cm do primário

Nota 2 Metástase em transito (MIT): Tumor clinicamente evidente, dérmico ou subcutâneo, distando mais de 2 cm do tumor primário.

IV.8 Linfonodo sentinela*

Tipo de fixador

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

Dimensões da peça_____x_____x_____cm

Numero de linfonodos dissecados_____

Medidas dos linfonodos

Maior_____

Menor_____

*Nota: Processamento macroscópico: deve ser processado em cortes seriados, com inclusão de todo o linfonodo (Neves et al. 2003). (Figura 1).

A presença de micrometástases pode ser definida pelo H.E. e/ou pela imunohistoquimica.

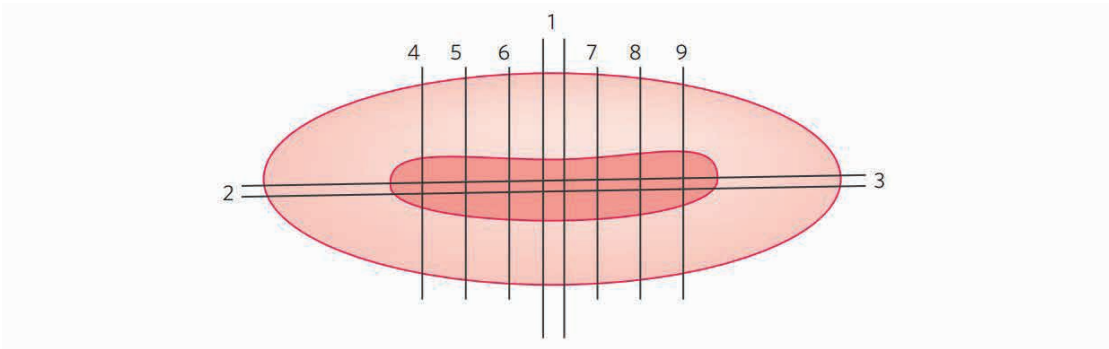


Figura 1 Processamento macroscópico do melanoma cutâneo.*Nota: Processamento macroscópico: Deve incluir toda a lesão macroscopicamente visível, iniciando (1) e terminando (9) com inclusão de pequena borda pele não comprometida nas laterais (permitirão avaliar os limites) além das margens laterais (10 e11).

IV.9Exame microscópico

IV.1 Tipo Histológico

- ☐ Melanoma (SOE)
- ☐ Melanoma Extensivo Superficial
- ☐ Melanoma Nodular
- ☐ Lentigo Maligno Melanoma
- ☐ Melanoma Acral Lentiginoso
- ☐ Melanoma Desmoplásico/ Neurotrópico
- ☐ Melanoma de Nevo Azul
- ☐ Melanoma em nevo congênito gigante
- ☐ Melanoma da infância
- ☐ Melanoma spitzóide
- ☐ Melanoma nevóide
- ☐ Melanoma persistente
- ☐ Outro_____(especificar)
- ☐ Ausência de melanoma residual

IV.10 Melanoma "in situ" Nivel I de Clark(para esses melanomas os demais dados utilizados para melanomas invasivos não se aplicam)

- ☐ Melanoma "in situ" (SOE)
- ☐ Melanoma "in situ" Extensivo Superficial
- ☐ Melanoma "in situ" do tipo Lentigo Maligno
- ☐ Melanoma Acral Lentiginoso "in situ"
- ☐ Melanoma "in situ" em nevo congênito gigante
- ☐ Melanoma persistente "in situ"
- ☐ Outro_____(especificar)

***Nota:** a presença de ulceração não afeta o prognostico do melanoma "in situ"

IV.11 Espessura Máxima (Breslow)*deve ser redigida com apenas uma casa decimal –aproximar para mais quando maior ou igual a 0,5 e para menos quando menor que 0,5.

- ☐ _____mm
- ☐ pelo menos_____mm
- ☐ _____não avaliável

***Nota:**A medida da espessura de Breslow pode ser difícil de avaliar na presença de infiltrado linfocitário ativo (brisk). Sugestão: utilizar imunohistoquimica igual a da rotina (sistema avidina biotina peroxidase- ABC) e marcadores de melanócitos (**preferencialmente MelanA**). No final da reação, substituir a contra coloração da Hematoxilina pela contra coloração com GIEMSA. Os melanócitos marcados em castanho poderão ser diferenciados de macrófagos com pigmento melânico que apresentarão coloração azul esverdeada. (Histopathology, 2007).

IV.12 Niveis de Clark

- ☐ Nivel I melanoma in situ
- ☐ Nivel II derme papilar, sem preencher ou expandir
- ☐ Nivel III derme papilar preenchida ou expandida
- ☐ Nivel IV derme reticular
- ☐ Nivel V subcutâneo

IV.13 Ulceração

- ☐ Presente
- ☐ Ausente
- ☐ Não avaliável

IV.14 Margens cirúrgicas laterais

- ☐ **Livres**
- ☐ Menor distancia da margem (especificar se possível)
- ☐ **Comprometidas por:**
- ☐ Melanoma in situ
- ☐ Melanoma invasivo
- ☐ Não avaliável

IV.15 Margem cirúrgica profunda

- ☐ **Livre**
- ☐ Distância do melanoma
- ☐ **Comprometida por:**
- ☐ Melanoma invasivo
- ☐ Não avaliável

IV.16 Índice mitótico*

- ☐ **Zero** mitoses identificadas_____
- ☐ ≥1/mm^2 = _____(numero de mitoses/mm^2)

Nota: Índice mitótico deve ser calculado e referido no laudo de todos os melanomas primários invasivos:

Identificar a área na derme onde se encontra o maior número de figuras de mitose ("hot spot"). Utilizar o aumento 400X. Após contar as mitoses do "hot spot" estender a contagem pelos campos adjacentes até completar uma área de $1mm^2$. Se o hot spot não pode ser encontrado e as mitoses são esparsas, identificar uma mitose representativa em um campo e contar os demais campos adjacentes completando $1mm^2$. Para a maioria dos microscópios, aproximadamente 4 campos de 400X equivalem a $1mm^2$, porem a calibração adequada é recomendada. Calibração do microscópio: $\pi R2$ = 3,1416 x (diâmetro em mm do campo no aumento de 400x/2) 2 = área de um campo (AC).

IV.17 Satélite Microscópica (SAT)*

- ☐ Presente
- ☐ Não detectada
- ☐ Não avaliável

***Nota 1**: Metástases cutâneas e ou subcutâneas microscópicas descontínuas do tumor primário, separados deste por tecido histologicamente normal, não fibrotico sem inflamação (sem sinais de regressão).

OBS-Antes de fazer o diagnostico de microsatelitose, recomenda-se cortes seriados do mesmo bloco para confirmação.

IV.18 Invasão angiolinfática

- ☐ Presente
- ☐ Não detectada
- ☐ Não avaliável

IV.19 Invasão perineural

- ☐ Presente
- ☐ Não detectada
- ☐ Não avaliável

IV.20 Infiltrado linfocitário (resposta hospedeiro)*

- ☐ Presente ativa (brisk)
- ☐ Presente inativa (non brisk)
- ☐ Ausente

*__Nota:__Considerar infiltrado ativo (brisk), o infiltrado linfocitário que envolve totalmente a base do tumor ou permeia e infiltra entre as células neoplásicas. Ver item 2: Espessura máxima (Breslow)

IV.21 Regressão

- ☐ Presente ≥ 75%
- ☐ Presente < 75%
- ☐ Ausente
- ☐ Não avaliável

IV.22 Fase de crescimento

- ☐ Radial
- ☐ Vertical
- ☐ Não avaliável

IV.23 Linfonodos

- ☐ Linfonodo Sentinela (LS)*
- ☐ Numero de LS examinados
- ☐ Linfonodos Regionais (LR)
- ☐ Numero de LR examinados
- ☐ Numero de LR com metástase

Extensão extranodal

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

*__Nota:__ Medida (em mm) do maior deposito metastático no linfonodo sentinela (LS) ou nos linfonodos regionais (LR).

IV.24 Metástase em transito (MIT)*

- ☐ Presente_____
- ☐ Ausente_____
- ☐ Não Avaliável_____

*__Nota:__ Metástases identificadas numa distancia maior que 2 cm do melanoma situadas entre o tumor e o primeiro local de linfonodos regionais.

IV.25 Estadiamento patológico

pTNM

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

T – Tumor Primário

- ☐ TX; Expessura tumoral Breslow não pode ser avaliada (ex. curetagem/cortes tangenciais)
- ☐ T0; Não há evidência de tumor primário (desconhecido, regressão total)
- ☐ Tis; Melanoma *in situ*
- ☐ T1; Melanomas com 1.0 mm ou menos de espessura
- ☐ T2; Melanomas > 1 mm até 2.0 mm de espessura
- ☐ T3; Melanomas > 2 mm até 4.0 mm de espessura
- ☐ T4; Melanomas > de 4.0 mm de espessura

A subclassificação a e b para T é determinada pela presença ou ausência de ulceração de acordo com a Tabela 1.

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

Classificação T	Espessura em mm	Ulceração
T1	≤ 1	Não avaliável a: < 0,8 sem ulceração b: < 0,8 com ulceração 0,8-1,0 com ou sem ulceração
T2	>1 até 2	Não avaliável a: sem ulceração b: com ulceração
T3	>2 até 4	Não avaliável a: sem ulceração b: com ulceração
T4	>4	Não avaliável a: sem ulceração b: com ulceração

N-Metastase Loco Regionais (Nodais e não Nodais)

- ☐ NX -Pacientes cujos linfonodos não podem ser acessados (ex. previamente removidos por outra razão)
- ☐ N0 -Nenhuma metástase regional detectada
- ☐ N 1-3 -Metástases regional baseada no numero de linfonodos com metástases e presença ou ausência de metástase linfonodal, satélite (SAT), microssatélite (MSAT ou metástase em transito (MIT).

NOTA: Subclassificação N 1 a 3 e a – b – c, obedece a tabela abaixo:

Tabela 2 Subclassificação das metástases loco – regionais no melanoma cutâneo

Classificação	N	Nº de linfonodos com metástase	SAT,MSAT ou MT
N1	1LN (+) ou SAT, MSAT ou MT		
	N1a	N1 (sn)	não
	N1b	N1	não
	N1c	Linfonodo negativo	sim
N2	2 ou 3 LN (+) ou 1 LN (+) SAT, MSAT ou MIT*		
	N2a	N2 (sn)	não
	N2b	N2	não
	N2c	N1 (sn) ou N1	sim

	4 ou mais LN (+) ou 2 ou 3LN (+) de SAT, MSAT ou MIT*		
N3	N3a	N4 (sn) ou mais	não
	N3b	N4 ou LN coalescente	não
	N3c	N2 (sn) e/ou N2 e/ou qq LN coalescente	sim

* SAT: satelitose: MSAT: microsatelitose: MIT: metástase em trânsito

* sn: linfonodo sentinela

M- Metástases à distância

- ☐ M0 – Metástases distantes não detectáveis
- ☐ M1- Metástases à distancia
- ☐ M1a – Metástases para pele, tecidos moles, ou linfonodos não regionais
- ☐ M1b- Metástases para pulmão associada ou não a M1a
- ☐ M1c- Metástases para todos os outros órgãos associada ou não a M1a e M1b
- ☐ M1d-Metastases cerebrais associadas ou não a M1a, M1b e Ma1c

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

Classificação M	Local	LDH* no soro
M1a	Pele, tecidos moles ou linfonodos não regionais	M1a 0 Normal M1a 1 Elevada
M1b	Metástases pulmonares com ou sem M1a	M1b 0 Normal M1b 1 Elevada
M1c	Todas as outras Metástases viscerais com ou sem M1a, M1a e M1b Exceto SNC	M1c 0 Normal M1c 1 Elevada
M1d	Metástase para SNc com ou sem M1a, M1b e M1c	M1d 0 Normal M1c 1 Elevada

NOTA:LDH no soro é incorporada na categoria M.

V.Bibliografia

- ☐ Smoller BR; Gershenwald JE; Scolyer RA et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Melanoma of the Skin. College of American Pathologists (CAP), June 2017.
- ☐ Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Thompson JF et al .Melanoma of the Skin. In Amin MB, Edge SB, Greene FL et al. (Eds) AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed. New York: Springer, 2017.
- ☐ Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2019; 80:209-250.

Apêndice

☐ O papel do patologista nos estudos moleculares do melanoma

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

I. Gene *BRAF*:

I.1 Introdução:

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

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

Os protocolos de pesquisa foram desenhados para pacientes em estádios avançados. Portanto, as terapêuticas foram desenhadas para mutações de BRAF em lesões metastáticas e não em tumores primários. Entretanto, a literatura mais recente tende a permitir o exame de tumores primários em casos específicos onde não há possibilidade de análise do tecido metastático. Há diversas formas de se detectar mutações de *BRAF*: por sequenciamento direto, sequenciamento de nova geração, por pirosequenciamento, por PCR através do COBAS®. Desde que validados, estes métodos têm sensibilidade e especificidade muito próximas. Entretanto, os métodos para pesquisa de mutação específica, como o PCR ou Pirosequenciamento não permitem verificar variantes ou outras mutações passíveis de terapia alvo, embora sejam rápidos e custo específico mais baixo. É recomendável que o laboratório participe de programa de validação de sua tecnologia, para controle de qualidade comparativa a laboratórios de referência (Richman et al. 2018, Hartmann et al. 2019).

I.3 Material enviado para teste

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

II. Gene *CKIT*:

II.1 Introdução

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

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

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

II.3 Material enviado para teste

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

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

III. Outras moléculas:

Numerosos outros testes moleculares estão sendo desenvolvidos para protocolos de terapia-alvo. Destacam-se estudos com PTEN, AKT, Bcl-2, N-RAS, H-RAS, NF1 entre outros (Siroy et al. 2015)(Bedikian et al. 2006), (Kwong et al. 2012),(Zhu, Zhou and Sadri 2018, Stahl et al. 2004).

Em relação à imunoterapia, alguns estudos com inibidores de pontos de checagem imune, como PD-L1, têm sido avaliados como parâmetro para introdução desta modalidade de terapia. Tem-se utilizado o limiar de 1% de positividade para indicação terapêutica. Alguns autores têm dispensado este tipo de estudo(Schadendorf et al. 2018, Wolchok et al. 2017).

IV. Bibliografia

Bedikian, A. Y., M. Millward, H. Pehamberger, R. Conry, M. Gore, U. Trefzer, A. C. Pavlick, R. DeConti, E. M. Hersh, P. Hersey, J. M. Kirkwood, F. G. Haluska & O. M. S. Group (2006) Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol,* 24**,** 4738-45.

Hartmann, A., P. Schirmacher, W. Sterlacci, W. Koch, D. B. Liesenfeld, B. Schif & C. Garbe (2019) BRAF mutation testing in melanoma: results from a German observational multicenter study. *Virchows Arch,* 474**,** 71-78.

Kwong, L. N., J. C. Costello, H. Liu, S. Jiang, T. L. Helms, A. E. Langsdorf, D. Jakubosky, G. Genovese, F. L. Muller, J. H. Jeong, R. P. Bender, G. C. Chu, K. T. Flaherty, J. A. Wargo, J. J. Collins & L. Chin (2012) Oncogenic NRAS signaling differentially regulates survival and proliferation in melanoma. *Nat Med,* 18**,** 1503-10.

Richman, S. D., J. Fairley, J. A. Hall, N. Nataraj, M. Bhide, A. Lau, K. L. Norman & Z. C. Deans (2018) Results of the UK NEQAS for Molecular Genetics reference sample analysis. *J Clin Pathol,* 71**,** 989-994.

Schadendorf, D., A. C. J. van Akkooi, C. Berking, K. G. Griewank, R. Gutzmer, A. Hauschild, A. Stang, A. Roesch & S. Ugurel (2018) Melanoma. *Lancet,* 392**,** 971-984.

Siroy, A. E., G. M. Boland, D. R. Milton, J. Roszik, S. Frankian, J. Malke, L. Haydu, V. G. Prieto, M. Tetzlaff, D. Ivan, W. L. Wang, C. Torres-Cabala, J. Curry, S. Roy-Chowdhuri, R. Broaddus, A. Rashid, J. Stewart, J. E. Gershenwald, R. N. Amaria, S. P. Patel, N. E. Papadopoulos, A. Bedikian, W. J. Hwu, P. Hwu, A. Diab, S. E. Woodman, K. D. Aldape, R. Luthra, K. P. Patel, K. R. Shaw, G. B. Mills, J. Mendelsohn, F. Meric-Bernstam, K. B. Kim, M. J. Routbort, A. J. Lazar & M. A. Davies (2015) Beyond BRAF(V600): clinical mutation panel testing by next-generation sequencing in advanced melanoma. *J Invest Dermatol,* 135**,** 508-15.

Stahl, J. M., A. Sharma, M. Cheung, M. Zimmerman, J. Q. Cheng, M. W. Bosenberg, M. Kester, L. Sandirasegarane & G. P. Robertson (2004) Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. *Cancer Res,* 64**,** 7002-10.

Sullivan, R. J. & K. Flaherty (2012) MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. *Oncogene.*

Torres-Cabala, C. A., W. L. Wang, J. Trent, D. Yang, S. Chen, J. Galbincea, K. B. Kim, S. Woodman, M. Davies, J. A. Plaza, J. W. Nash, V. G. Prieto, A. J. Lazar & D. Ivan (2009) Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. *Mod Pathol,* 22**,** 1446-56.

Wolchok, J. D., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, P. Rutkowski, J. J. Grob, C. L. Cowey, C. D. Lao, J. Wagstaff, D. Schadendorf, P. F. Ferrucci, M. Smylie, R. Dummer, A. Hill, D. Hogg, J. Haanen, M. S. Carlino, O. Bechter, M. Maio, I. Marquez-Rodas, M. Guidoboni, G. McArthur, C. Lebbé, P. A. Ascierto, G. V. Long, J. Cebon, J. Sosman, M. A. Postow, M. K. Callahan, D. Walker, L. Rollin, R. Bhore, F. S. Hodi & J. Larkin (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med,* 377**,** 1345-1356.

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

Zhu, M. L., L. Zhou & N. Sadri (2018) Comparison of targeted next generation sequencing (NGS) versus isolated BRAF V600E analysis in patients with metastatic melanoma. *Virchows Arch,* 473**,** 371-377.

CAPÍTULO 36

PÊNIS – CARCINOMA

Fernando Augusto Soares
Isabela Werneck da Cunha

Códigos de topografia

C60 Neoplasia maligna do pênis
C60.0 Prepúcio
C60.1 Glande
C60.2 Corpo do pênis
C60.8 Lesão invasiva do pênis
C60.9 Pênis, não especificado

1. **Identificação e resumo clínico**
2. **Dados clínicos relevantes**

III. Procedimento

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Penectomia parcial
- ☐ Penectomia total
- ☐ Circuncisão
- ☐ Outro (especificar) _____

1. **Achados macroscópicos**

Sítio tumoral (se múltiplos sítios estiverem envolvidos, marcar todos os que se aplicarem)

- ☐ Glande
- ☐ Superfície mucosa do prepúcio
- ☐ Superfície cutânea do prepúcio
- ☐ Sulco coronal (sulco balanoprepucial)
- ☐ Pele do corpo peniano
- ☐ Uretra peniana

Focalidade tumoral

- ☐ Unicêntrico
- ☐ Multicêntrico

Tamanho do espécime ____ cm

Tamanho do tumor: maior dimensão ____ cm

Tipo de prepúcio

- ☐ Longo
- ☐ Médio
- ☐ Curto

Achados macroscópicos do tumor (marcar todos os que se aplicarem)

- ☐ Plano
- ☐ Ulcerado
- ☐ Polipoide
- ☐ Verruciforme
- ☐ Necrose
- ☐ Hemorragia
- ☐ Outros (especificar) _____

Base tumoral de infiltração

- ☐ Expansiva (base ampla)
- ☐ Infiltrativa, mas bem circunscrita
- ☐ Infiltrativa, irregular
- ☐ Outra (especificar) _____

Extensão macroscópica do tumor

Na glande

- ☐ O tumor envolve a lâmina própria
- ☐ O tumor envolve o corpo esponjoso
- ☐ O tumor envolve a túnica albugínea
- ☐ O tumor envolve o corpo cavernoso
- ☐ O tumor envolve a uretra distal (peniana)

No prepúcio

- ☐ O tumor envolve a lâmina própria
- ☐ O tumor envolve o darto
- ☐ O tumor envolve a pele prepucial

No corpo do pênis

- ☐ O tumor envolve a pele
- ☐ O tumor envolve o darto
- ☐ O tumor envolve a fáscia de Buck
- ☐ O tumor envolve o corpo cavernoso
- ☐ O tumor envolve a uretra proximal

Avaliação macroscópica das margens de ressecção

- ☐ Não podem ser avaliadas
- ☐ Macroscopicamente não envolvidas
- ☐ Macroscopicamente envolvidas

Apenas para espécimes de penectomia

- ☐ Uretral
- ☐ Tecidos periuretrais (lâmina própria, corpo esponjoso, fáscia de Buck)
- ☐ Corpos cavernosos
- ☐ Fáscia de Buck no corpo do pênis
- ☐ Pele
- ☐ Outras (especificar) _____

Para espécimes de circuncisão

- ☐ Margem do sulco coronal
- ☐ Margem cutânea

1. **Achados microscópicos**

V.1 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma de células escamosas
- ☐ Usual (ceratinizante)
- ☐ Basalóide
- ☐ Basalóide, variante papilífera
- ☐ Warty (condilomatoso)
- ☐ Warty (basaloide)
- ☐ Verrucoso
- ☐ Verrucoso, misto ou híbrido
- ☐ Cuniculatum
- ☐ Papilífero, SOE
- ☐ Sarcomatóide
- ☐ Pseudo-hiperplásico
- ☐ Acantolítico (pseudoglandular)
- ☐ Medular
- ☐ Misto
- ☐ Adenoescamoso
- ☐ Carcinoma de células claras
- ☐ Carcinoma neuroendócrino primário
- ☐ Doença de Paget
- ☐ Carcinoma anexial (especificar tipo) _____
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Carcinoma, tipo não pode ser determinado

V.2 Grau histológico

- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado

V.3 Marcadores prognósticos histológicos

1. Níveis anatômicos de invasão
2. Profundidade tumoral ou espessura (mm)
3. Margens de ressecção
4. Invasão vascular
5. Invasão perineural
6. Índice prognóstico

V.3.1 Níveis anatômicos de invasão

Na glande

- ☐ O tumor envolve a lâmina própria
- ☐ O tumor envolve o corpo esponjoso
- ☐ O tumor envolve a túnica albugínea
- ☐ O tumor envolve o corpo cavernoso

No sulco coronal

- ☐ O tumor envolve a lâmina própria
- ☐ O tumor envolve o darto
- ☐ O tumor envolve a fáscia de Buck

No prepúcio

- ☐ O tumor envolve a lâmina própria
- ☐ O tumor envolve o darto
- ☐ O tumor envolve a pele prepucial

No corpo

- ☐ O tumor envolve a pele
- ☐ O tumor envolve o darto
- ☐ O tumor envolve a fáscia de Buck
- ☐ O tumor envolve o corpo esponjoso
- ☐ O tumor envolve o corpo cavernoso

Outras extensões

- ☐ Uretra peniana distal
- ☐ Uretra proximal
- ☐ Próstata
- ☐ Escroto
- ☐ Pele regional (pubiana, inguinal)

V.3.2 Espessura tumoral/profundidade ____ mm

V.3.3 Margens de ressecção

- ☐ Não podem ser avaliadas
- ☐ Histologicamente não envolvidas
- ☐ Histologicamente envolvidas (especificar) _____

Apenas para espécimes de penectomia

- ☐ Uretral
- ☐ Tecidos periuretrais (lâmina própria, corpo esponjoso, fáscia de Buck)
- ☐ Corpos cavernosos
- ☐ Fáscia de Buck no corpo do pênis
- ☐ Pele
- ☐ Outras (especificar) _____

Para espécimes de circuncisão

- ☐ Margem do sulco coronal
- ☐ Margem cutânea

V.3.4 Invasão vascular/linfática (vasos grandes/pequenos)

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.3.5 Invasão perineural (ver XII.10)

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

V.3.6 Índice Prognóstico:

- ☐ ***Baixo Risco para metástases linfonodais: 2-4 pontos***
- ☐ ***Risco Intermediário para metástases linfonodais: 5-6 pontos***
- ☐ ***Risco alto para metástases linfonodais: 7 pontos***
- ☐ ***Grau histológico***
  - ☐ ***Bem diferenciado: 1 ponto***
  - ☐ ***Moderadamente diferenciado: 2 pontos***
  - ☐ ***Pouco diferenciado: 3 pontos***
- ☐ ***Nível Anatômico da Invasão***
  - ☐ ***Lâmina própria: 1 ponto***
  - ☐ ***Corpo esponjoso/dartos: 2 pontos***
  - ☐ ***Corpo cavernoso/pele do prepúcio: 3 pontos***
- ☐ ***Invasão Perineural***
  - ☐ ***Ausente: 0 ponto***
  - ☐ ***Presente: 1 ponto***

Achados patológicos adicionais

- ☐ Nenhum identificado
- ☐ Neoplasia peniana intraepitelial (PeIN)
- ☐ Diferenciada
- ☐ Indiferenciada
- ☐ Warty
- ☐ Basaloide
- ☐ Warty/basaloide
- ☐ Mista diferenciada/indiferenciada
- ☐ Focal
- ☐ Multifocal
- ☐ Margens não envolvidas
- ☐ Margens envolvidas (especificar a margem) _____
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Líquen escleroso
- ☐ Hiperplasia escamosa
- ☐ Condiloma acuminado
- ☐ Outros (especificar) _____

1. Estudos auxiliares

Imuno-histoquímica, hibridização in situ, PCR (especificar) _____

VII. Avaliação dos linfonodos inguinais

Linfadenectomia

- ☐ Biópsia de linfonodo-sentinela
- ☐ Inguinais (superficiais e profundos)
- ☐ Ilíacos externos
- ☐ Ilíacos internos
- ☐ Linfonodos pélvicos
- ☐ Outros (especificar) _____

Número de linfonodos envolvidos por local _____

Ruptura capsular

Invasão da gordura perinodal

VIII. Avaliação de secções de congelação

Margens de ressecção

- ☐ Uretra
- ☐ Corpos cavernosos
- ☐ Pele e fáscia do corpo
- ☐ Sulco coronal em espécimes de circuncisão
- ☐ Linfonodos-sentinela
- ☐ Outros linfonodos (especificar) _____

1. **Estadiamento patológico (pTNM)**

T – Tumor primário

- ☐ TX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma in situ
- ☐ Ta – Carcinoma Epidermóide localizado, não invasivo*
- ☐ pT1:
  - ☐ Glande: tumor invade a lâmina própria
  - ☐ Pele: Tumor invade a derme, lâmina própria ou a fáscia Dartos
  - ☐ Corpo do Pênis: Invade o tecido conjuntivo entre a epiderme e a corpora local
  - ☐ Todos os sítios: tumor sem invasão linfovascular, invasão perineural e que não seja de alto grau histológico
- ☐ T1a – O tumor invade o tecido conectivo subepitelial sem invasão linfovascular (ILV), invasão peri-neural e não é pouco diferenciado
- ☐ T1b – O tumor invade o tecido conectivo subepitelial com ILV, invasão peri-neural ou é pouco diferenciado (alto grau histológico)
- ☐ T2 – O tumor invade o corpo esponjoso ou cavernoso com ou sem invasão da uretra
- ☐ T3 – O tumor invade o corpo cavernoso (incluindo a túnica albigínea) independente da invasão uteral
- ☐ T4 – O tumor invade outras estruturas adjacentes (escroto, próstata, osso púbico)

N – Linfonodos regionais

Definição de estágio clínico*

- ☐ cNX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ cN0 – Linfonodos inguinais visíveis ou palpáveis não são vistos
- ☐ cN1 – Linfonodo inguinal móvel palpável unilateral
- ☐ cN2 – Linfonodos inguinais palpáveis móveis maior ou igual a dois unilateral ou bilaterais
- ☐ cN3 – Massa nodal inguinal fixa palpável ou linfadenopatia pélvica unilateral ou bilateral

* **Nota:** Baseado em palpação e/ou imagens.

Definição de estágio patológico*

- ☐ pNX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases em um ou dois linfonodo(s) inguinal, sem extensão extra-nodal
- ☐ pN2 – Metástases em três ou mais linfonodos inguinais múltiplos ou bilaterais
- ☐ pN3 – Metástases linfonodais com extensão extranodal ou em linfonodos pélvicos unilaterais ou bilaterais

* **Nota:** Baseado em biópsia ou excisão cirúrgica.

M – Metástases a distância

- ☐ M0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ M1 – Metástases a distância*

* **Nota:** Metástases em linfonodos fora da pelve verdadeira em adição a sítios viscerais ou ósseos.

Descritor adicional

O sufixo "m" indica a presença de múltiplos tumores primários e é relatado entre parênteses – p. ex., pTa (m) N0M0.

1. Grupos de estadiamento anatômico/prognóstico

Tabela 1 Grupos de estadiamento anatômico/prognóstico do carcinoma do pênis.

Grupo	T	N	M
Estádio ois	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Estádio I	T1a	N0	M0
Estadio IIA	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T3	N0	M0
Estádio IIIa	T1-3	N1	M0
Estádio IIIb	T1-3	N2	M0
Estádio IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

1. Fatores prognósticos específicos

Tabela 2 Fatores prognósticos específicos do carcinoma do pênis.

Requerido para estadiamento	Nenhum
Clinicamente significativo	Envolvimento do corpo esponjoso Envolvimento do corpo cavernoso Porcentagem de tumor que é pobremente diferenciado Invasão perineural/vascular Tamanho da maior metástase em linfonodo Extensão extranodal/extracapsular

XII. Comentários gerais

XII.1 Tipos de prepúcio

Há três tipos de prepúcio: curto, quando o orifício prepucial é localizado aquém da corona da glande; médio, quando o orifício está entre a corona e o orificio meatal; longo, quando toda a glande está recoberta e o meato não é identificado sem retrair o prepúcio. Prepúcios fimóticos são longos (Velazquez et al., 2003). A fimose está presente em até metade dos pacientes com carcinoma do pênis (Velazquez et al., 2003) e a sua presença é considerada um fator de risco para o desenvolvimento desse tumor (Daling et al., 2005; Madsen et al., 2008; Tsen et al., 2001).

XII.2 Número de linfonodos envolvidos e extensão da linfadenectomia

Mais de dois linfonodos positivos em uma bacia inguinal aumentam a probabilidade de envolvimento nodal contralateral inguinal e pélvico ipsilateral (Kroon et al.,2005; Lont et al., 2007). A linfadenectomia profilática inguinal contralateral e pélvica ipsilateral é recomendada em tais casos. O número de linfonodos positivos envolvidos também tem impacto na sobrevida (Pandey et al., 2006).

XII.3 Infiltração da base tumoral

Dois padrões são reconhecidos: infiltrativo (blocos de pequenas fitas sólidas de células tumorais infiltrando amplamente o estroma) e infiltração expansiva (células tumorais invadindo em grandes blocos, com interface tumoral-estromal bem definida). O padrão infiltrativo de invasão é associado com maior risco de envolvimento nodal (Guimarães et al., 2006). Carcinomas verrucosos (base larga) devem ser excluídos quando se avalia o impacto prognóstico do padrão de invasão do front tumoral, uma vez que eles não estão associados com metástases nodais.

XII.4 Subtipos histológicos de carcinoma de células escamosas

A maioria é de carcinomas de células escamosas (CCE) se originando do epitélio da mucosa da porção distal do pênis (glande, sulco coronal e superfície mucosa do prepúcio). O CCE do tipo usual (CCE queratinizante) é o mais comum, em 50 a 60% dos casos (Cubilla et al., 2004; Epstein et al., 2011; Velazquez et al., 2009). Há outras variantes distintivas (Cubilla et al., 2004; Velazquez et al., 2009). Os diferentes subtipos se correlacionam com diferentes índices de disseminação regional/nodal e de disseminação sistêmica. Subtipos de câncer do pênis podem ser prognosticamente estratificados em três (Guimarães et al., 2009): o grupo de baixo risco inclui tumores verruciformes, como carcinomas verrucosos, papilíferos e warty/condilomatosos (Cubilla et al., 2000; Cubilla et al., 2001b). Subtipos descritos mais recentemente, como pseudo-hiperplásico e carcinoma cuniculatum do pênis, também pertencem a essa categoria de excelente prognóstico (Barreto et al., 2007; Cubilla et al., 2004). A categoria de alto risco é compreendida por CCE de tipo usual basaloide, sarcomatoide, adenoescamoso e pobremente diferenciado (Cubilla et al., 1996; Cubilla et al., 1998; Velazquez et al., 2005). Há uma categoria com risco metastático intermediário que inclui CCE de tipo usual, algumas neoplasias mistas (como carcinomas verrucosos híbridos) e variantes de alto risco de carcinomas warty/condilomatosos (Cubilla et al., 2000). Outros subtipos recentemente descritos de CCE do pênis são o carcinoma warty-basaloide (Chaux et al., 2009) e a variante papilífera do carcinoma basaloide (Cubilla et al., 2004), ambas relacionadas com HPV.

XII.5 Grau histológico

O grau histológico é um fator preditivo de metástases na virilha e disseminação do câncer do pênis (Chaux et al., 2009ab; Slaton et al., 2001; Velazquez et al., 2008). Os autores recomendam o seguinte método de graduação:

- ☐ Grau 1: é um carcinoma extremamente bem diferenciado, com desvio mínimo da histologia do epitélio escamoso normal/hiperplásico.
- Grau 2: mostra crescimento mais desorganizado, comparado com lesões grau 1, maior índice núcleo-citoplasma, mitoses evidentes e, embora presente, queratinização menos proeminente.
- Grau 3: são tumores que mostram qualquer proporção de células anaplásicas, identificadas como lençóis sólidos ou pequenos agregados irregulares, cordões ou ninhos de células com pouca ou nenhuma queratinização, alto índice núcleo/citoplasma, membranas nucleares espessas, pleomorfismo nuclear, comatina grumosa, nucléolo proeminente e numerosas mitoses (Velazquez et al., 2008).

Cada tumor deve ser graduado de acordo com o componente menos diferenciado. Qualquer proporção de células anaplásicas é suficiente para classificar um tumor como grau 3 (Chaux et al., 2009b).

XII.6 Extensão tumoral

Tumores invadindo níveis anatômicos mais profundos do pênis usualmente são associados com maior risco de envolvimento nodal. Há também uma correlação entre infiltração mais profunda e maior grau histológico, embora algumas exceções ocorram (Guimarães et al., 2009). Tumores invadindo o corpo cavernoso têm maior risco de apresentar metástases nodais do que os que invadem apenas o corpo esponjoso (Chaux et al., 2009ab; Leijte et al., 2008) e o tecido erétil mais profundo invadido deve ser claramente reportado no relatório patológico final.

XII.7 Profundidade da invasão

A profundidade tumoral em lesões pequenas é mais bem avaliada seccionando-se o local perpendicularmente em relação ao eixo central do tumor. Para grandes tumores da glande, prefere-se seccionar o espécime longitudinalmente em duas metades, com secções paralelas adicionais de cada metade, usando como eixo a uretra peniana central e ventral. A profundidade da invasão do CCE é medida em milímetros da junção epitelial-estromal do epitélio adjacente não neoplásico até a porção mais profunda da invasão. Em tumores maiores, especialmente nos verruciformes, o sistema mencionado não é aplicável e prefere-se medir a espessura da superfície (excluindo a camada de queratina) até a porção mais profunda da invasão. A profundidade da invasão e a espessura do tumor têm significados equivalentes. Há correlação entre a profundidade da invasão e a evolução nos cânceres do pênis. Risco mínimo de metástases foi relatado para tumores medindo menos de 5 mm de espessura (Emerson et al., 2001; Velazquez et al., 2008).

XII.8 Margens de ressecção

Margens positivas afetam adversamente o prognóstico de pacientes com carcinomas de células escamosas do pênis (Epstein et al., 2011; Velazquez et al., 2004; 2009).

Margens importantes, em espécimes de penectomia parcial, são:

- ☐ Uretra proximal e um cilindro de tecido periuretral circunjacente consistindo de epitélio, lâmina própria, corpo esponjoso e fáscia peniana.
- Porção proximal do corpo peniano com corpo cavernoso separado e circundado pela túnica albugínea e fáscia de Buck.
- Pele do corpo peniano com darto corporal subjacente (Velazquez et al., 2004). A margem do sulco coronal e a margem cutânea devem ser inteiramente examinadas quando se avaliam espécimes de circuncisão.

XII.9 Invasão vascular/linfática

A invasão vascular, linfática ou venosa, afeta adversamente o prognóstico do câncer peniano (Ficarra et al., 2005, 2006; Kattan et al., 2006; Lopes et al., 1996; Novara et al., 2007). A classificação de estadiamento TNM (AJCC, 2010) subdivide os tumores T1 em T1a e T1b, com base na ausência ou na presença de invasão linfovascular ou tumores pouco diferenciados (Edge et al., 2010). Êmbolos tumorais em espaços vasculares usualmente estão próximos do front tumoral invasivo, mas podem ser encontrados a distância do tumor primário, na lâmina própria, na fáscia peniana e no tecido conectivo subepitelial periuretral. A invasão venosa indica um estágio mais avançado da doença e está relacionada ao comprometimento das estruturas eréteis especializadas dos corpos esponjoso e cavernoso.

XII.10 Nomogramas, grupos de risco e invasão perineural

Foi desenvolvida uma avaliação prognóstica dos dados clínicos e patológicos usando um nomograma (Ficarra et al., 2006). Os fatores selecionados foram: estádio clínico dos linfonodos, padrão de crescimento microscópico, grau, invasão vascular, invasão dos corpos esponjoso e cavernoso e uretra. A probabilidade de metástases nodais, como prevista pelo nomograma, foi próxima da incidência real de metástases observada no seguimento. Um segundo nomograma para estimar as previsões de sobrevida em 5 anos, usando os mesmos fatores clínicos e patológicos, obteve resultados similares (Kattan et al., 2006).

Mais recentemente, foi demonstrado que a invasão perineural e o grau histológico são os fatores preditivos independentes mais fortes de mortalidade em tumores penianos com espessura de 5 a 10 mm. Para isso, foi construído outro nomograma considerando o valor preditivo de invasão perineural e grau histológico (Velazquez et al., 2008). Sistemas de estratificação de grupos de risco estão disponíveis para prever a probabilidade de envolvimento nodal inguinal e o planejamento terapêutico, e são baseados em uma combinação de grau histológico, nível anatômico mais profundo de infiltração e presença de invasão perineural. Esses fatores são usados para construir o índice prognóstico (Chaux et al., 2009a).

XII.11 Neoplasia intraepitelial peniana

A neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) pode ser subclassificada em diferenciada e indiferenciada. A PeIN diferenciada mostra paraqueratose, espessamento epitelial, alongamento dos cones interpapilares, pontes proeminentes, atipia de células basais, núcleos aumentados e nucléolos proeminentes; é frequentemente associada com líquen escleroso; é considerada não relacionada ao papilomavírus humano (HPV), não há coilocitose e a coloração imuno-histoquímica com p16 usualmente é negativa. A PeIN indiferenciada é subclassificada nos tipos basaloide, warty e warty-basaloide. A PeIN basaloide é caracterizada pela substituição do epitélio normal por células pequenas e uniformes com núcleos redondos e citoplasma escasso. Numerosas mitoses e células apoptóticas estão presentes. A PeIN do tipo warty mostra a superfície espiculada com paraqueratose. O epitélio normal é substituído por células marcadamente pleomórficas mostrando coilocitose proeminente. As lesões mistas warty-basaloides não são infrequentes. As PeIN warty e basaloide são lesões relacionadas com HPV, que superexpressam p16. Raramente há combinações de PeIN diferenciada e indiferenciada no mesmo espécime.

XIII. Manuseio do espécime (ver fascículo de tumores do pênis, em Epstein et al., 2011)

XIII.1 Espécime de circuncisão (Figura 1)

Determinar o tipo de prepúcio. Tomar medidas, descrever o espécime e identificar e descrever o tumor. Identificar e pintar as margens mucosa e cutânea com cores diferentes. A maioria dos CCE se origina na superfície mucosa do prepúcio, portanto, a margem (mucosa) do sulco coronal é especialmente importante. Delicadamente distender e fixar o espécime com alfinetes em um cartão. Fixar por várias horas em formalina a 10%, tamponada. Cortar verticalmente todo o espécime, rotulando de 1 a 12, no sentido dos ponteiros do relógio.

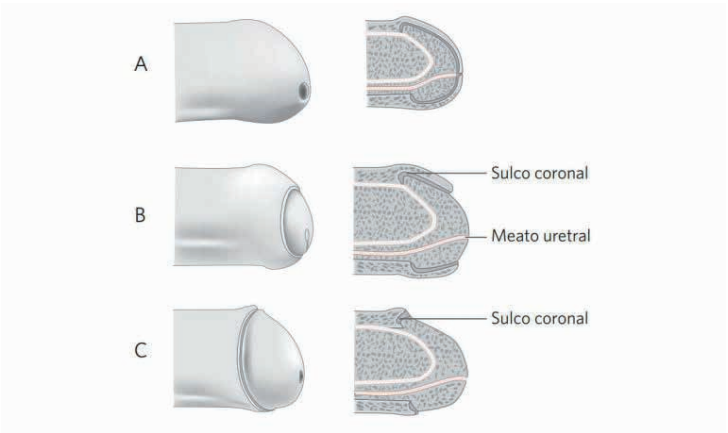


Figura 1 Tipos de prepúcio: longo ou fimótico (A), médio (B) e curto (C).

XIII.2 Espécime de penectomia (Figuras 2 a 6)

Tomar as medidas, descrever o espécime e identificar e descrever o tumor. A maioria dos CCE do pênis se origina do epitélio da porção distal do órgão (glande, sulco coronal e superfície mucosa do prepúcio). O tumor pode envolver um ou mais desses compartimentos anatômicos (Cubilla et al., 2001a). Se presente, classificar o prepúcio em (1) curto, (2) médio e (3) longo e/ou fimótico (Velazquez et al., 2003). Cortar a margem proximal de ressecção em face, assegurando-se de incluir a circunferência inteira da uretra. Se a uretra se retraiu, é importante identificar a margem de ressecção e submetê-la inteiramente. A margem de ressecção pode ser dividida em três importantes áreas que necessitam ser analisadas: a pele do corpo peniano com o darto subjacente e a fáscia peniana; os corpos cavernosos com albugínea; e a uretra com um cilindro periuretral que inclua lâmina própria, corpo esponjoso, albugínea e fáscia peniana. A uretra e o cilindro periuretral podem ser colocados em um cassete. A pele do corpo peniano com o darto e a fáscia podem ser incluídos junto com o corpo cavernoso. Como este é um grande espécime, pode ser necessário utilizar vários cassetes para incluir toda a margem de ressecção. Fixar o restante do espécime a noite toda. Quando o espécime estiver fixado, e se o tumor for grande e envolver a maior parte da glande, cortar longitudinal e centralmente, usando o meato e a uretra proximal como pontos de referência. Não sondar a uretra. Separar o espécime em duas metades, esquerda e direita. Então, cortar duas a seis secções seriadas de cada metade. Se o tumor for pequeno e assimétrico, localizado na área ventral ou dorsal, a porção central do tumor pode ser usada como eixo de secção. Se o tumor for grande e envolver vários locais (glande, sulco e prepúcio), é importante não remover o prepúcio, deixando o espécime intacto para ser seccionado.

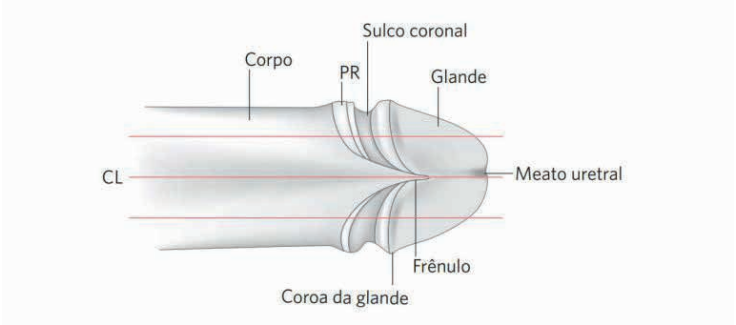


Figura 2 Representação diagramática de uma penectomia parcial, mostrando o corpo, o prepúcio retraído (PR), o sulco coronal, a glande, o meato uretral, o frênulo e a coroa da glande.
As linhas horizontais indicam os planos de secção.

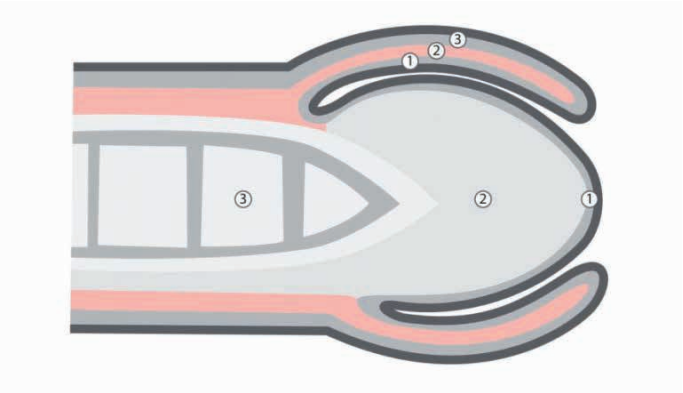


Figura 3 Níveis anatômicos, indicados por números. Acima, no prepúcio, 1 é a lâmina própria, 2 o darto e 3 a pele do prepúcio. Abaixo, há níveis anatômicos na glande: 1 é a lâmina própria, 2 o corpo esponjoso e 3 o corpo cavernoso.

Em casos de pequenos carcinomas localizados exclusivamente na glande, sem envolvimento do prepúcio, pode-se optar por remover o prepúcio, deixando uma borda redundante de 3 mm ao redor do sulco. Seccionar o prepúcio como indicado para os espécimes de circuncisão. Mesmo que o tumor primário seja localizado na glande, submeter o prepúcio serial e ordenadamente, rotulado de 1 a 12 no sentido dos ponteiros do relógio. O restante do espécime da penectomia deve ser encaminhado como descrito.

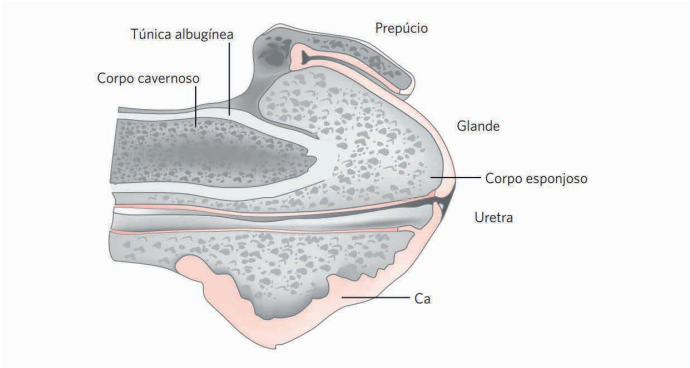


Figura 4 Secção longitudinal e central de uma penectomia parcial com um CCE de disseminação superficial (Ca), mostrando a uretra, a glande e o prepúcio. A túnica albugínea separa o corpo esponjoso do corpo cavernoso.

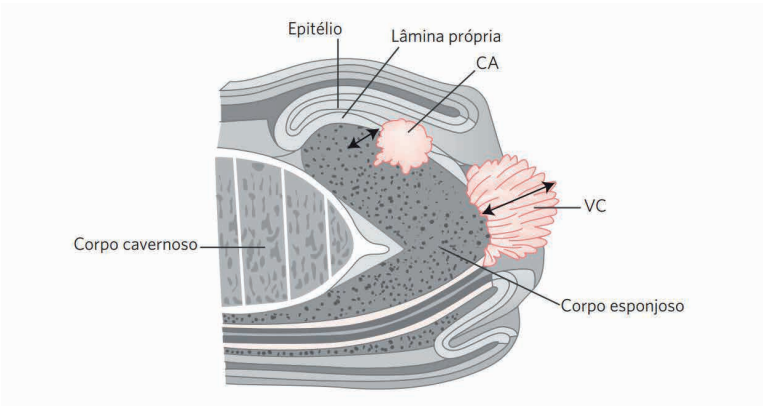


Figura 5 Secção de corte de um diagrama representando uma penectomia parcial com dois tumores (Ca e VC). A seta indica a medida da profundidade do tumor no primeiro e a espessura tumoral no segundo.

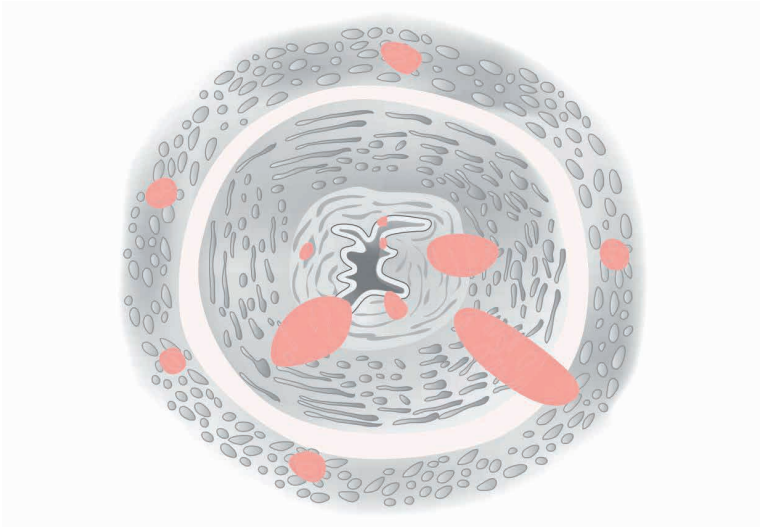


Figura 6 Margem de ressecção na uretra e nos tecidos periuretrais. Os sítios usualmente positivos (em 12 pacientes) estão indicados pelas marcas coloridas.

XiV. relatório patológico para o CCe do pênis

O relatório deve conter as seguintes informações: sítio ou sítios do tumor, tamanho (em cm), subtipos histológicos, grau histológico, níveis anatômicos de invasão, espessura do tumor (em mm), fronte de invasão, invasão perineural e vascular, margens de ressecção, lesões neoplásicas e não neoplásicas associadas. O uso de nomogramas, índice prognóstico e outros métodos de agrupar os fatores de risco do paciente é opcional. O estado nodal é detalhado, como segue: número e tamanho, sítio e estado capsular. Todos os linfonodos devem ser incluídos para exame microscópico. A distinção entre linfonodos inguinais superficiais e profundos foi eliminada na última classificação TNM (Edge et al., 2010). Imuno-histoquímica, ISH ou PCR podem ser necessários em alguns casos: carcinomas sarcomatoides, hiperplasia versus PeIN diferenciada, lesões pré-cancerosas ou tumores invasivos HPV versus não HPV-relacionados.

Bibliografia

Barreto J, Velazquez EF, Ayala E, Torres J, Cubilla AL. Carcinoma cuniculatum: a distinctive variant of penile squamous cell carcinoma: report of 7 cases. Am J Surg Pathol 2007; 31(1):71-5.

Chaux A, Caballero C, Soares F, Guimarães GC, Cunha IW, Reuter V et al. The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2009a; 33(7):1049-57.

Chaux A, Torres J, Pfannl R, Barreto J, Rodriguez I, Velazquez EF et al. Histologic grade in penile squamous cell carcinoma: visual estimation versus digital measurement of proportions of grades, adverse prognosis with any proportion of grade 3 and correlation of a Gleason-like system with nodal metastasis. Am J Surg Pathol 2009b; 33(7):1042-8.

Cubilla AL, Ayala MT, Barreto JE, Bellasai JG, Nöel JC. Surface adenosquamous carcinoma of the penis: a report of three cases. Am J Surg Pathol 1996; 20(2):156-60.

Cubilla AL, Dillner J et al. Malignant epithelial tumours. In: Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I (eds.). World Health Organization classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC, 2004a.

Cubilla AL, Piris A, Pfannl R, Rodriguez I, Agüero F, Young RH. Anatomic levels: important landmarks in penectomy specimens: a detailed anatomic and histologic study based on examination of 44 cases. Am J Surg Pathol 2001a; 25(8):1091-4.

Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. Am J Surg Pathol 1998; 22(6):755-61.

Cubilla AL, Reuter VE, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol 2001b; 9(2):111-20.

Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, Oliva E, Mihm Jr MC, Young RH. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of 'verruciform' penile tumors. Am J Surg Pathol 2000; 24(4):505-12.

Cubilla AL, Velazquez EF et al. Identification of prognostic pathologic parameters in squamous cell carcinoma of the penis: significance and difficulties. Path Case Rev 2005; 10(1):3-13.

Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH. Pseudohyperplastic squamous cell carcinoma of the penis associated with lichen sclerosus. An extremely well-differentiated, nonverruciform neoplasm that preferentially affects the foreskin and is frequently misdiagnosed: a report of 10 cases of a distinctive clinicopathologic entity. Am J Surg Pathol 2004; 28(7):895-900.

Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. Int J Cancer 2005; 116(4):606-16.

Edge SE, Byrd DR et al. (eds.). AJCC cancer staging manual. New York: Springer, 2010.

Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ, Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. Mod Pathol 2001; 14(10):963-8.

Epstein JH, Humphrey PA et al. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, penis and scrotum. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2011.

Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Fandella A, Martignoni G, Novara G et al.; GUONE Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement
in patients with squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2006;175(5):1700-4.

Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A et al.; Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer Project. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. Cancer 2005; 103(12):2507-16.

Guimarães GC, Cunha IW, Soares FA, Lopes A, Torres J, Chaux A et al. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 Cases. J Urol 2009; 182(2):528-34.

Guimarães GC, Lopes A, Campos RS, Zequi Sde C, Leal ML, Carvalho AL et al. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting
risk of lymph node metastases. Urology 2006; 68(1):148-53.

Hungerhuber E, Schlenker B, Karl A, Frimberger D, Rothenberger KH, Stief CG et al. Risk stratification in penile carcinoma: 25-year experience with surgical inguinal lymph node staging. Urology 2006; 68(3):621-5.

Kattan M, Ficarra V, Artibani W, Cunico SC, Fandella A, Martignoni G et al.; GUONE Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2006; 175(6):2103-8.

Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. J Surg Oncol 2005; 89(1):43-50.

Leijte J, Gallee M, Antonini N, Horenblas S. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol 2008; 180(3):933-8.

Lont A, Kroon B, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM, Horenblas S. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. J Urol 2007; 177(3):947-52.

Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 1996; 156(5):1637-42.

Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis – population-based case-control study in Denmark. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(10):2683-91.

Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W, Ficarra V. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. Nat Clin Pract Urol. 2007;4(3):140-6.

Ornellas AA, Nóbrega BL, Wei Kin Chin E, Wisnescky A, da Silva PC, de Santos Schwindt AB. Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. J Urol 2008; 180(4):1354-9.

Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. J Surg Oncol 2006; 93(2): 133-8.

Slaton J, Morgenstern N, Levy DA, Santos Jr MW, Tamboli P, Ro JY et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol 2001; 165(4):1138-42.

Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T; European Association of Urology. EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol 2004; 46(1):1-8.

Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricós JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. J Urol 2001; 165(5):1506-9.

Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes Control 2001; 12(3):267-77.

Velazquez EF, Ayala G, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres J et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. Am J Surg Pathol 2008; 32(7):974-9.

Velazquez EF, Barreto JE et al. The penis. Sternberg's diagnostic surgical pathology. In: Sternberg SS, Mills SHE, Carter D (eds.). Diagnostic surgical pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins – Raven; 2009.

Velazquez EF, Bock A, Soskin A, Codas R, Arbo M, Cubilla AL. Preputial variability and preferential association of long phimotic foreskins with penile cancer: an anatomic comparative study of types of foreskin in a general population and cancer patients. Am J Surg Pathol 2003; 27(7):994-8.

Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE, Aguero F, Cubilla AL. Sarcomatoid carcinoma of the penis: a clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol 2005; 29(9):1152-8.

Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Codas R, Barreto JE, Cubilla AL. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2004; 28(3):384-9.

Esse capítulo é uma versão revisada e parcialmente modificada da publicação do College American Pathologists Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the penis. O protocolo foi baseado no AJCC Cancer Staging Handbook – from the AJCC Cancer Staging Manual. 7. ed. New York: Springer, 2010; e revisado pela doutora Elsa F. Velazquez e pelo doutor Antonio L. Cubilla (autor deste capítulo).

CAPÍTULO 37

PRÓSTATA – CARCINOMA DA PRÓSTATA

Athanase Billis

Código de topografia

C61 Neoplasia maligna da próstata

I.Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Procedimento

- ☐ Biópsia de agulha
- ☐ Ressecção transuretral (RTU)
- ☐ Prostatectomia aberta (nodulectomia)
- ☐ Prostatectomia radical
- ☐ Outro (especificar) _____IV

IV. Biópsia de agulha

PSA _____ ng/mL

Toque retal

Ultrassonografia

Bloqueio hormonal

- ☐ Sim
- ☐ Não

Radioterapia

- ☐ Sim
- ☐ Não

Estádio clínico

- ☐ T1c
- ☐ T2

IV.1 Achados microscópicos

- ☐ Sem alterações
- ☐ Atrofia
- ☐ Infiltrado inflamatório inespecífico
- ☐ Infiltrado inflamatório granulomatoso
- ☐ Neoplasia intraepitelial prostática (NIP)
- ☐ Outras lesões (especificar) _____

IV.2 Achados microscópicos relacionados ao fragmento com adenocarcinoma

- ☐ Extensão linear do fragmento em mm _____
- ☐ Extensão linear do adenocarcinoma em mm ____ e percentual _____
- ☐ Gleason _____ + _____ = _____
- ☐ Extensão extraprostática
- ☐ Invasão perineural
- ☐ Invasão vascular
- ☐ Efeito de bloqueio hormonal
- ☐ Efeito radioterápico
- ☐ Suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma

IV.3 Tipos histológicos de adenocarcinoma

- ☐ Adenocarcinoma acinar usual
- ☐ Adenocarcinoma ductal
- ☐ Carcinoma urotelial infiltrativo
- ☐ Carcinoma urotelial in situ
- ☐ Adenocarcinoma mucinoso
- ☐ Adenocarcinoma de células em sinete
- ☐ Adenocarcinoma de células espumosas
- ☐ Adenocarcinoma pseudo-hiperplásico
- ☐ Carcinoma de pequenas células com ou sem diferenciação neuroendócrina
- ☐ Carcinoma sarcomatoide ou carcinossarcoma
- ☐ Carcinoma epidermoide e/ou adenoescamoso
- ☐ Tumor de células basais
- ☐ Carcinoma linfoepitelioma-símile
- ☐ Carcinoma pleomórfico de células gigantes
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.4 Elaboração do laudo

Os achados de cada fragmento devem ser descritos separadamente. Exemplo: L1 – sem particularidades; L2 – atrofia focal sem outras alterações dignas de nota; L3 – adenocarcinoma acinar usual Gleason 3 + 3 = 6 na extensão de 1 mm em fragmento com cerca de 15 mm de comprimento (aproximadamente 6%); L4 – adenocarcinoma acinar usual Gleason 3 + 4 = 7 na extensão de 5 mm em fragmento com cerca de 15 mm de extensão (aproximadamente 33%), etc. O urologista considera, para fins de conduta, os maiores grau histológico ou contagem de Gleason.

V. Ressecção transuretral (RTU) ou prostatectomia aberta

Número total de fragmentos ____

Número de fragmentos com carcinoma _____ percentual _____

Estádio

- ☐ T1a
- ☐ T1b

VI. Prostatectomia radical

PSA pré-operatório ____ ng/mL

Estádio clínico

- ☐ T1a
- ☐ T1b
- ☐ T1c
- ☐ T2
- ☐ T3

Medicação neoadjuvante

- ☐ Sim
- ☐ Não

Preservação do feixe vasculonervoso

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ À direita
- ☐ À esquerda
- ☐ Bilateralmente

VI.1 Exame macroscópico

Peso ____ g

Tamanho ___ x ___ x ___ cm

Tumor

Localização _____

Dimensões ___ x ___ x ___ cm

Nódulos hiperplásicos

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Outros achados (especificar) _____

VI.2 Achados microscópicos

- ☐ HNP (nódulos hiperplásicos estromatoglandulares e/ou estromatosos)
- ☐ Infiltrado inflamatório inespecífico
- ☐ Infiltrado inflamatório granulomatoso
- ☐ Neoplasia intraepitelial prostática (NIP)
- ☐ Margem cirúrgica vesical comprometida
- ☐ Número de fragmentos comprometidos ____
  - ☐ Margem cirúrgica apical comprometida
- ☐ Número de fragmentos comprometidos ____
  - ☐ Margem cirúrgica circunferencial comprometida
- ☐ Número de fragmentos (ou quadrantes) comprometidos ____
  - ☐ Invasão do ápice (pT2)
  - ☐ Invasão microscópica do colo vesical (pT3a)
  - ☐ Extensão extraprostática (pT3a)
  - ☐ Invasão de vesícula seminal (pT3b)
  - ☐ Metástase linfonodal
  - ☐ Outros achados (especificar) _____

VI.2.1 Tipo histológico (ver item IV)

VI.2.2 Grau histológico (Gleason)

- ☐ ____ + ____ = ____
- ☐ Grau terciário _____

VI.2.3 Extensão tumoral

- ☐ Tumor muito limitado
- ☐ Tumor limitado
- ☐ Tumor moderadamente extenso
- ☐ Tumor extenso
- ☐ Tumor muito extenso

VI.2.4 Desenho esquemático mostrando os principais achados

A Figura 1 mostra as vesículas seminais direita e esquerda (VSD e VSE), ductos deferentes direito e esquerdo (DD e DE), oito fragmentos da margem cirúrgica vesical (MB), oito fragmentos da margem cirúrgica apical (uretral) (MU) e oito fatias transversais do parênquima prostático divididas em quatro quadrantes, nos quais estão desenhados oito pontos equidistantes. A linha contínua representa a extensão extraprostática; a linha pontilhada, a margem cirúrgica comprometida. Nesse exemplo, o carcinoma prostático ocupa 21 pontos positivos em quadrantes situados à direita e à esquerda, mostra extensão extraprostática no quadrante D14 e margem cirúrgica comprometida no quadrante D12. Há invasão da porção proximal da vesícula seminal direita e presença de tumor em dois fragmentos obtidos do cone vesical, dos quais um apresenta também comprometimento da margem cirúrgica.

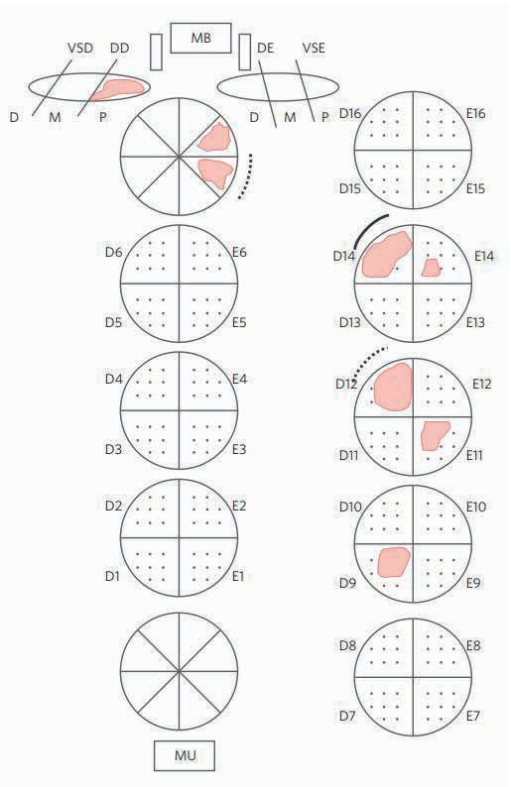


Figura 1 Achados anatomopatológicos em uma prostatectomia radical.

***VI.2. 5 Exemplo de laudo anatomopatológico baseado nos achados do desenho* esquemático da Figura 1**

Adenocarcinoma da próstata acinar usual Gleason 4 + 3 = 7 (grau terciário: 5) em 5 quadrantes do total de 40 examinados (3 à direita e 2 à esquerda) ocupando 21 pontos positivos (tumor moderadamente extenso).

Extensão extraprostática no quadrante D14 e margem cirúrgica comprometida no quadrante D12. Invasão da porção proximal da vesícula seminal direita. Presença tumoral em dois fragmentos do colo vesical um deles com margem cirúrgica comprometida.

Neoplasia intraepitelial prostática (NIP) frequente e extensa. Hiperplasia nodular da próstata (nódulos hiperplásicos estromatoglandulares e estromatosos).

Seis linfonodos enviados para exame de congelação e posteriormente incluídos em parafina, livres de neoplasia.

Patologista responsável _____

Assinatura _____

CRM _____ Data: ___/___ /___

VII. Estadiamento TNM (AJCC, 2ª ed., 2017)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pTO – Não há evidência de tumor primário
- ☐ T1 – O tumor é um achado histológico incidental, não é palpável ao toque retal ou visualizado por técnicas de imagenologia
  - ☐ T1a – Tumor em 5% ou menos do tecido ressecado
  - ☐ T1b – Tumor em mais de 5% do tecido ressecado
  - ☐ T1c – Tumor identificado em biópsia por agulha (PSA elevado, mas tumor não palpável ao toque e não visualizado por técnicas de imagenologia)
- ☐ pT2 – Tumor limitado à próstata
  - ☐ pT2a – O tumor compromete até metade de um lobo, ou menos
  - ☐ pT2b – O tumor compromete mais da metade de um lobo, porém não ambos os lobos
  - ☐ pT2c – O tumor compromete ambos os lobos
- ☐ pT3 – O tumor se estende além da próstata
  - ☐ pT3a – Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral); inclui comprometimento microscópico do colo vesical
  - ☐ pT3b – O tumor invade a(s) vesícula(s) seminal(is)
- ☐ pT4 – O tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes que não a vesícula seminal: esfíncter externo, reto, músculos elevadores ou parede pélvica

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pNO – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase(s) em linfonodo(s) regional(is)

pM – Metástases à distância (M)

- ☐ pMO – Ausência de metástases à distância
- ☐ pM1 – Metástases à distância
- ☐ M1a – Linfonodo(s) não regional(is)
- ☐ M1b – Osso(s)
- ☐ M1c – Outra(s) localização(ões)

Nota 1: As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias clínicas T, N e M. Não há, entretanto, a categoria pT1 (pT1a, pT1b ou pT1c), porque o tecido amostrado é insuficiente para determinar a maior categoria pT.

Nota 2: Desde a versão de 2009 do TNM, a invasão microscópica do colo vesical é estádio pT3a (Billis et al., 2004); invasão do ápice, entretanto, é pT2.

VIII. Comentários

VIII.1 Biópsia de agulha

VIII.1.1 Obtenção e envio do material

A biópsia é feita em sextante e dirigida à zona periférica da próstata por meio de ultrassonografia. A biópsia deve ser estendida, isto é, fornecer 8 a 12 fragmentos (preferencialmente 12) das 6 regiões: apical, mediana e basal bilateralmente (2 basais, 2 medianos e 2 apicais de cada lado).

As biópsias devem ser enviadas em frascos separados devidamente identificados de acordo com o local biopsiado. Os fragmentos de um mesmo sextante podem ser colocados em um mesmo frasco, mas, preferencialmente, devem também ser enviados em frascos separados. O patologista deve incluir, no máximo, dois fragmentos por bloco, mesmo que tenha recebido todos no mesmo frasco. Obrigatoriamente, as áreas suspeitas ao exame ultrassonográfico (nódulo, área de hiperfluxo ao Doppler em cores, etc.) devem ser biopsiadas e enviadas também em frascos separados devidamente identificados. Em alguns casos selecionados, as vesículas seminais são biopsiadas. A ressonância magnética mostra-se superior à ultrassonografia na avaliação de eventual invasão das vesículas seminais. A devida identificação do local biopsiado tem grande importância em casos de "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma".

VIII.1.2 Representatividade do material e informações clínicas

Sabendo-se que os fragmentos obtidos em uma biópsia prostática têm um comprimento máximo de 2 cm, qual seria a extensão mínima para um fragmento ser representativo? Não existe esse valor; entretanto, fragmentos menores que 1 cm seriam insatisfatórios e abaixo de 0,5 cm não representativos. Assim sendo, é importante que conste no laudo o comprimento de cada um dos fragmentos enviados, devendo o patologista consignar em uma nota adicional quando o material não for representativo.

Outro aspecto importante é o número de cortes presentes em cada lâmina. É imprescindível que haja um número razoável de cortes na lâmina, porque, muitas vezes, o carcinoma é muito pequeno e focal, sendo detectado apenas em um único corte presente na lâmina. Não se deve, entretanto, exagerar no número de cortes para não desbastar totalmente o bloco de parafina e, consequentemente, não ter material para eventual estudo imuno-histoquímico posterior.

As informações clínicas devem fornecer idade do paciente, níveis de PSA, achados do toque retal e da ultrassonografia, eventual irradiação prévia e vigência de bloqueio hormonal. Estas duas últimas informações são cruciais para a interpretação adequada das lesões; elas causam alterações morfológicas que dificultam estabelecer o grau histológico e o próprio diagnóstico de adenocarcinoma.

VIII.1.3 Rebiópsia

A rebiópsia está indicada em casos de "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma". Nas rebiópsias, o número de fragmentos enviados deve ser ampliado, incluindo-se a zona de transição e, quando for o caso, maior representatividade do local onde o laudo foi "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma". Hoje, não está mais indicada a rebiópsia em casos de neoplasia intraepitelial prostática (NIP), a não ser que seja observada em mais de três fragmentos. Somente a NIP alto grau (grau 2 ou 3) é consignada no laudo.

VIII.1.4 Infiltrado inflamatório

É um achado frequente em biópsias; contudo, não há diferenças morfológicas significativas entre pacientes com e sem infecção evidenciada por cultura de bactérias. Em muitos espécimes prostáticos com inflamação crônica proeminente, organismos não são cultivados; em espécimes prostáticos com culturas positivas, frequentemente não se observa inflamação proeminente no tecido. Em função dessas discrepâncias, Epstein et al. (2001) preconizam que em biópsias não se deve fazer o laudo de prostatite e, sim, infiltrado inflamatório, porque prostatite para o urologista é sinônimo de infecção. Ainda de acordo com esses autores, em biópsias, só deve ser consignado no laudo o infiltrado inflamatório ativo (presença de neutrófilos no estroma) ou inativo, quando este último for intenso e difuso. Neutrófilos vistos somente no lume acinar podem significar apenas urina infectada refluída; assim, isso não deve ser consignado.

VIII.1.5 Graduação histológica (Gleason)

É o sistema de graduação mais usado mundialmente. A graduação no sistema Gleason baseia-se na diferenciação glandular e no padrão de crescimento em relação ao estroma. Nesse sistema, não se consideram as atipias nucleares. De acordo com este sistema, o grau histológico poderá ser de 1 a 5, e a contagem final de 2 a 10. Ao contrário de outros sistemas, considera-se tanto o padrão predominante quanto o padrão secundário. Assim, por exemplo, se o grau histológico de 90% da área examinada for 3 e de 10% for 4, o grau do tecido neoplásico será 3 + 4, o que resultaria em uma contagem final de 7. Caso o grau histológico seja 3 em toda a área examinada, repete-se o número; o grau será 3 + 3 e a contagem final 6.

Em 2005, a *International Society of Urological Pathology* (ISUP) realizou durante o encontro da *United States and Canadian Academy of Pathology* (USCAP) em San Antonio, Califórnia, uma reunião de consenso com o intuito de aperfeiçoar o sistema Gleason de graduação histológica (Epstein et al., 2005).

As razões que motivaram a realização dessa reunião de consenso foram:

1. Na época da proposta do sistema Gleason, o PSA sérico não tinha sido descoberto; a maioria dos pacientes era diagnosticada em fases avançadas da doença.
2. A maioria dos pacientes estudados mostrava doença avançada.
3. As biópsias eram realizadas com agulha calibre 14 e dirigidas apenas a nódulos suspeitos ao toque retal.
4. Não havia imuno-histoquímica para demonstração de células basais; é possível que muitos casos considerados Gleason 1 + 1 = 2 ou 2 + 2 = 4 correspondessem à adenose.

1. O sistema original não avaliou variantes histológicas do adenocarcinoma (mucinoso, ductal, células espumosas e pseudo-hiperplásico), bem como alguns achados peculiares (arranjo glomeruloide e micronódulos colágenos).

Em 2014, foi reconhecido que a revisão do sistema Gleason de graduação de 2005 tinha necessidade de modificações adicionais por várias razões:

1. desde 2005, novos trabalhos e dados foram publicados que devem ser considerados;
2. para alguns tópicos discutidos em 2005 não houve consenso e ficaram em aberto;
3. alguns aspectos de graduação não foram discutidos em 2005; e,
4. mudanças na conduta do câncer da próstata levou alguns clínicos a contestar o sistema de graduação existente necessitando uma resposta da comunidade de patologistas.

Para abordar estas questões, a ISUP realizou em novembro de 2014 em Chicago, uma reunião de consenso da qual participaram 67 patologistas de diferentes países além de 18 clínicos de renome na área de câncer da próstata, incluindo urologistas, radioterapeutas e oncologistas. Havia também interesse que as resoluções fossem incluídas na nova edição de classificação de tumores da OMS (Epstein et al., 2016)

Foi consenso na reunião:

1. todos os ácinos com arranjo cribriforme devem ser considerados grau 4 de Gleason, independente do tamanho e contorno;
2. o arranjo glomeruloide deve ser considerado grau 4;
3. propor um novo diagrama esquemático do sistema Gleason de graduação;
4. a contagem final 7 de Gleason mostra diferenças prognósticas substanciais considerando a contagem final 3+4=7 ou 4+3=7;
5. foi proposto por Epstein, baseado em dados da Johns Hopkins (Pierorazio et al. 2013), um novo agrupamento de graduação em 5 grupos (1 a 5) de acordo com a contagem final de Gleason. Além do valor prognóstico, Epstein argumenta que, em casos de câncer com critérios para acompanhamento vigiado, é mais fácil o paciente considerar a contagem final 6 como de menor risco prognóstico considerando que ela se situa no grupo 1. Em comparação, uma contagem final 6 numa escala que varia de 2 a 10, seria intermediária.

VIII.1.5.1 ***Graus (padrões) histológicos 1 a 5 de Gleason de acordo com a proposta da reunião de consenso da ISUP em 2014.***

Graus 1 e 2. Não há caráter infiltrativo; a neoplasia é bem delimitada em toda a sua extensão sendo diagnosticada pelo desarranjo arquitetural; as margens são precisas e há pouco espaço entre os ácinos neoplásicos que se apresentam, em geral, arredondados ou ovalados bem individualizados e sem caráter infiltrativo no estroma ou fusão entre os mesmos. O grau 2 é semelhante ao grau 1; os ácinos não são tão uniformes, há uma maior distância entre eles e na periferia do nódulo pode haver infiltração mínima. Na prática não se faz uma distinção rigorosa entre os graus 1 e 2. Estes graus de Gleason são vistos em carcinomas de localização na zona de transição. Assim, somente seria diagnosticado em material de RTU para tratamento de HNP ou espécimes cirúrgicos de prostatectomia radical. É muito excepcional que o grau 1 ou 2 de Gleason seja visto em biópsias de agulha as quais amostram a zona periférica. Além disso, a neoplasia é bem delimitada em toda a extensão o que não pode ser analisado numa biópsia de agulha cujo fragmento é muito estreito não podendo, assim, amostrar a lesão na íntegra.

Grau 3. Há nítido caráter infiltrativo e os ácinos, pequenos na grande maioria, são bem individualizados. Este é o grau mais frequente diagnosticado em biópsias de agulha.

Grau 4. Na reunião de consenso da ISUP de 2014 são considerados grau 4 de Gleason: 1) fusão acinar; 2) ácinos mal definidos com lumes pouco evidentes; 3) arranjo cribriforme; e, 4) arranjo glomeruloide. Neste último, o tufo saliente na luz acinar pode ser sólido ou, mais frequentemente, cribriforme. Na reunião de consenso de 2005, o arranjo cribriforme era considerado como grau 3 quando o ácino mostrava contorno regular e não ultrapassava o volume de um ácino normal; na reunião de consenso de 2014 é considerado grau 4 qualquer que seja o tamanho ou contorno acinar.

Grau 5.Arranjo sólido, cordonal ou células isoladas e comedocarcinoma em massas tumorais sólidas, cribriformes ou papilíferas.

VIII.1.5.2 ***Recomendações para variantes histológicas***

1. Carcinoma de células em anel de sinete: a presença dos vacúolos não influi na graduação; avaliar apenas a arquitetura.
2. Células espumosas: avaliar apenas a arquitetura.
3. Adenocarcinoma ductal: grau 4 (variantes papilífera e cribriforme) ou grau 5 (comedocarcinoma).
4. Adenocarcinoma mucinoso: pode mostrar grau 3 ou 4.
5. Carcinoma de pequenas células: não graduar.
6. Com muco focal: ignorar estas áreas e graduar de acordo com a arquitetura predominante.
7. Micronódulos colágenos: não considerar para fins de graduação.
8. Arranjo glomeruloide: grau 4.
9. Adenocarcinoma pseudo-hiperplásico: grau 3

VIII.1.5.3 ***Recomendações para biópsias de agulha***

1. Grau terciário. Em biópsias com grau predominante 3, secundário 4 e terciário 5, como se deve graduar? A reunião de consenso recomendou usar o grau terciário quando este for maior que o secundário. Assim, nesse exemplo, a graduação seria 3 + 5 = 8. Outra possibilidade seria consignar o grau terciário em forma de uma nota no laudo; entretanto, a reunião de consenso não recomendou esta conduta, argumentando que os urologistas ignoram notas; todos os nomogramas para conduta, se baseiam em dois números.
2. Grau secundário baixo, mas muito limitado. Em um caso em que 98% da extensão for grau 4 e 2% grau 3, como se deve graduar? A reunião de consenso recomendou ignorar grau secundário baixo, que ocupa menos que 5% da área tumoral. Assim, neste exemplo, a graduação seria 4 + 4 = 8.
3. Grau secundário alto, mas muito limitado. Em um caso em que 98% da extensão for grau 3 e 2% grau 4, mesmo com grau secundário tão limitado, deve-se graduar como 3 + 4 = 7. Em relação a esta recomendação, não houve consenso para prostatectomias radicais.
4. Fragmentos da biópsia com graus diversos. Graduar cada fragmento separadamente ou fornecer um único grau final pela média? A reunião de consenso recomendou graduar cada fragmento separadamente. Somente graduar pela média quando o material estiver fragmentado.

VIII.1.5.4 *Recomendações para prostatectomias radicais*

1. Quando maior que o secundário, consignar o grau terciário apenas em forma de nota.
2. A reunião de consenso não recomendou a avaliação da porcentagem dos graus 4 ou 5 em prostatectomias radicais.
3. Quando existirem dois nódulos predominantes em uma prostatectomia radical, como graduar? Por exemplo, um nódulo predominante na zona periférica 4 + 4 = 8 e outro predominante na zona de transição 2 + 2 = 4; a reunião de consenso recomendou graduar e relatar ambos no laudo.

VIII.1.6 O laudo "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma"

Em alguns casos, o anatomopatologista não consegue fechar o diagnóstico de adenocarcinoma. Isso decorre de duas causas principais: (1) o foco é muito pequeno, desaparece em cortes seriados ou faltam critérios arquiteturais e/ou citológicos seguros para um diagnóstico de certeza; (2) há diagnósticos diferenciais. Os mais frequentes são: atrofia focal notadamente a variante parcial, ramos menores de ácinos normais e adenose. Quando há dúvida quanto ao diagnóstico definitivo, o laudo é "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma".

Essa denominação equivale ao termo "proliferação atípica de pequenos ácinos" de alguns autores (ASAP, sigla em inglês) (Iczkowski et al., 1997), o qual a ISUP recomenda não ser empregado porque pode ser interpretado como uma entidade nosológica. O laudo "suspeito, mas não diagnóstico" é apenas uma condição de dúvida diagnóstica que não deve ser superior a 5% dos laudos totais de biópsias prostáticas. Caso isso ocorra, há necessidade de uma reavaliação dos critérios diagnósticos. Na literatura, a frequência do laudo "suspeito, mas não diagnóstico de carcinoma" varia de 2,9 a 7,1% (Young et al., 2000). Mediante esse laudo, indica-se uma segunda biópsia com maior amostragem da área suspeita, que será positiva para carcinoma em 21 a 57,1% dos casos. Recomenda-se que, ao fazer o laudo "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma", seja anexada uma nota justificando os motivos que não permitiram o diagnóstico conclusivo.

Em focos "suspeitos", a imuno-histoquímica para detecção de células basais pode auxiliar na elaboração de um diagnóstico definitivo de adenocarcinoma. Entretanto, quando o foco "suspeito" decorre de um diagnóstico diferencial com atrofia focal parcial, adenose ou ramos menores de ácinos normais, a imuno-histoquímica, deve ser interpretada com cautela. Nestas 3 condições, as células basais podem estar espaçadas e, em alguns ácinos, totalmente ausentes. Assim, em focos pequenos (não existe um número mágico para a quantidade de ácinos), a ausência de células basais não exclui que a lesão seja uma das lesões benignas consideradas no diagnóstico diferencial. Isso explica porque, em alguns casos, o diagnóstico de "suspeito, mas não diagnóstico de adenocarcinoma" permanece após uso da imuno-histoquímica – fato pouco entendido pelos urologistas. O uso concomitante de racemase pode auxiliar na elaboração de um diagnóstico definitivo, mas sabe-se que ela também pode ser positiva, em percentual e intensidade variáveis, na atrofia focal parcial, na adenose e em ácinos normais.

VIII.1.7 Invasão perineural

Para alguns autores, este achado em biópsias de agulha tem valor preditivo para extensão extraprostática (Bastacky et al., 1993). Assim, poderia nortear o urologista quanto à preservação do feixe neurovascular na prostatectomia radical. Esse valor preditivo, entretanto, é controverso na literatura (Egan et al., 1997; Billis et al., 2010). Assim, consignar invasão perineural na biópsia de agulha é opcional.

VIII.1.8 Extensão extraprostática

O critério mais seguro para se evidenciar esta extensão é a invasão neoplásica no tecido adiposo, cuja presença é muito rara no parênquima prostático.

VIII.1.9 Estádio T1c com pequeno(s) foco(s) de adenocarcinoma

Com a ampliação do rastreamento para câncer da próstata, um número cada vez maior de homens tem sido diagnosticado no estádio T1c, bem como tendo pequenos focos de carcinoma (não raro único) na biópsia de agulha. Cerca de 30% destes casos também apresentam tumores muito pequenos

(< 0,5 cc) na prostatectomia radical, inclusive podendo haver dificuldade em detectá-los no processamento do espécime cirúrgico (DiGiuseppe et al., 1997).

Epstein et al. (1994) estabeleceram critérios em biópsias de agulha preditivos de carcinoma de baixo risco, isto é, carcinoma com volume mínimo e achados patológicos favoráveis numa eventual prostatectomia radical. Em análise contemporânea desses critérios, o valor preditivo é de 84% (Bastian et al., 2004) (Tabela 1). Quando presentes na biópsia, deve ser consignado no laudo anatomatológico que há critérios para carcinoma da próstata de baixo risco.

Tabela 1 Achados anatomopatológicos e laboratoriais em biópsias de agulha preditivos de carcinoma de baixo risco, de acordo com Epstein.

Número de fragmentos com carcinoma	Até 2
Extensão tumoral em 1 fragmento	< 50% da área
Graduação histológica (Gleason)	Ausência de graus 4 ou 5
Densidade do PSA	≤ 0,15

É preciso notar que carcinoma de baixo risco se refere apenas a uma predição de volume tumoral pequeno e achados patológicos favoráveis numa eventual prostatectomia radical. Não se pode saber, entretanto, se esse tumor terá comportamento biológico latente ou se evoluirá para um carcinoma clínico. É por esta razão que estes pacientes devem ter acompanhamento vigiado que inclui dosagens periódicas de PSA e novas biópsias.

A ressonância magnética multiparamétrica tem sido cada vez mais utilizada no acompanhamento vigiado do câncer de próstata com critérios de baixo risco, bem como, em alguns casos, como o exame inicial de pacientes com suspeita de carcinoma substituindo a biópsia prostática. Os achados na ressonância magnética multiparamétrica são classificados como sendo PI-RADS 1, 2, 3, 4 e 5 sendo 1 e 2 de baixo risco, 3 intermediário e 4 e 5 alto risco. Há também a ressonância magnética biparamétrica aparentemente com os mesmos resultados mas custo financeiro e tempo de realização menores.

Em alguns serviços o acompanhamento vigiado também é oferecido a pacientes com risco intermediário favorável o qual corresponde à contagem final de Gleason 3+4=7 na biópsia mas com grau 4 até 10% da extensão tumoral (Morash et al. 2015) e sem presença de arranjo cribriforme (Keefe et al., 2015).

A existência de carcinomas da próstata latentes tem base epidemiológica, quando é feita uma comparação entre a frequência do carcinoma histológico encontrado em autópsias e a prevalência do carcinoma clínico na população. Para um homem com 50 anos de idade e com expectativa de vida de mais 25 anos, o risco de ter adenocarcinoma histológico é de 42%, e de carcinoma clínico 9,5%. O risco de falecer pelo carcinoma prostático é ainda menor (2,9%) (Scardino et al., 1992). A diferença nessas prevalências é uma forte evidência para a existência de carcinomas da próstata latentes.

VIII.2 Processamento do material de RTU ou prostatectomia aberta

VIII.2.1 RTU

São obtidos pequenos fragmentos alongados de próstata que devem ser pesados. Deve-se examinar cada um dos fragmentos com o intuito de detectar áreas pardacentas e/ou amareladas. Áreas pardacentas podem corresponder a infarto, e amareladas a carcinoma. É recomendável que o anatomopatologista processe seis cápsulas com fragmentos de RTU para material ressecado de até 30 g e uma cápsula para cada 10 g adicionais. O restante do material deve ser guardado como reserva. A presença de NIP na microscopia é uma indicação para processamento do material da reserva, na tentativa de se detectar eventual carcinoma incidental.

VIII.2.2 Prostatectomia aberta (nodulectomia)

Os lobos devem ser separados, medidos e pesados. Cada lobo deve ser seccionado em fatias de 0,5 cm de espessura, obtendo-se um número total proporcional ao tamanho do lobo. A superfície de corte deve ser descrita. Áreas pardacentas e/ou amareladas têm o mesmo significado que os fragmentos de RTU. De cada fatia, deve ser obtido pelo menos um fragmento quadrado (0,3 cm de lado) de cada um dos quadrantes. A finalidade do exame desses fragmentos não é diagnosticar a hiperplasia nodular da próstata (HNP), o que é feito já na macroscopia, mas detectar eventual presença de NIP e/ou carcinoma incidental.

VIII.3 Prostatectomia radical

A confecção e a anexação de cópia do desenho esquemático (Figura 1) ao laudo é altamente recomendável. Esse desenho fornece ao urologista a visualização rápida, prática e panorâmica de todos os achados anatomopatológicos (Billis, 2015).

VIII.3.1 Processamento do espécime cirúrgico

- ☐ Medir e pesar a peça cirúrgica.
- ☐ Se a peça vier a fresco, fixá-la em formol tamponado durante 24 horas.
- ☐ Pintar com tinta nanquim toda a superfície externa da próstata, utilizando pelo menos duas cores para identificação dos lados direito e esquerdo.
- ☐ Pincelar a superfície logo após com ácido acético (vinagre), o que ajuda na adesão da tinta nanquim à peça.
- ☐ Seccionar transversalmente a glândula em fatias com aproximadamente 0,5 cm de espessura.
- ☐ Descrever a área tumoral, quando visualizada. Na maioria das vezes, ela não é identificada.
- ☐ Descrever a presença de nódulos hiperplásicos.
- ☐ Seccionar cada fatia transversal da glândula em quatro quadrantes.
- ☐ Seccionar as vesículas seminais direita (VSD) e esquerda (VSE) em fragmentos transversais, separando-os em porções proximal (P), média (M) e distal (D).
- ☐ Seccionar os ductos deferentes, separando-os em porção proximal (corte transversal) e porção distal (corte longitudinal).
- ☐ Separar as margens de ressecção vesical (MB) e uretral (apical) (MU) pela dissecção em forma de cone. Os autores têm preferência pela sigla MB para margem cirúrgica vesical, a fim de evitar confusão entre as letras V (vesical) e U (uretral), quando estas são escritas à mão.
- ☐ Em reunião de consenso da ISUP foi estabelecido que processamento parcial do espécime de prostatectomia radical também pode ser feito mas devidamente informado e descrito no laudo.

VIII.3.2 Fragmentos para microscopia

- ☐ Fragmentos obtidos por cortes transversais representativos das porções proximal (P), média (M) e distal (D) de ambas as vesículas seminais.
- ☐ Um fragmento (corte transversal) da porção proximal e um fragmento (corte longitudinal) da porção distal de ambos os ductos deferentes; são opcionais, uma vez que o comprometimento do ducto deferente só ocorre em casos com invasão de vesícula seminal.
- ☐ Fragmentos longitudinais dos cones das margens de ressecção vesical e uretral, obtendo-se preferencialmente oito fragmentos de cada uma das margens.
- ☐ Um fragmento representando toda a extensão de cada um dos quadrantes das fatias transversais. Todos os quadrantes são numerados à esquerda e à direita, de baixo para cima. Se os cortes transversais fornecerem quatro fatias, tem-se 16 quadrantes e, consequentemente, 16 fragmentos para o exame microscópico. A glândula prostática deve ser inteiramente embebida em parafina para exame histológico, aceitando-se o embebimento parcial; nesse caso, é importante que fique documentada a metodologia de amostragem utilizada (Osunkoya, 2012).
- ☐ Utilizando-se o método semiquantitativo proposto de contagem de pontos, pode-se fazer uma avaliação da extensão tumoral. Desenhado em uma folha de papel, cada quadrante contém oito pontos equidistantes. À medida que os quadrantes são examinados no microscópio, a área ocupada pelo tumor é desenhada proporcionalmente no quadrante correspondente na folha de papel. A análise da distribuição dos pontos positivos em 109 prostatectomias radicais permitiu separar os tumores em cinco grupos de acordo com a extensão: muito limitado (≤ 10 pontos positivos); limitado (11 a 19 pontos positivos); moderadamente extenso (20 a 35 pontos positivos); extenso (36 a 69 pontos positivos); e muito extenso (≥ 70 pontos positivos) (Billis et al., 2003). É controverso, na literatura, se a extensão tumoral é um fator preditivo independente de progressão pós-prostatectomia radical (Epstein, 2011). Assim, uma avaliação quantitativa de extensão tumoral seria opcional. Aconselha-se, entretanto, que seja fornecida pelo menos uma avaliação visual da extensão tumoral.

IX. Bibliografia

AJCC Cancer Staging Manual, Amin, MB (Ed.), 8th edition, Springer, 2017.

Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relation between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol 1993; 17:336-41.

Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. Cancer 2004; 101:2001-5.

Billis A. Patologia cirúrgica da próstata, 4a ed., Campinas: Novo Enfoc Impressão Digital, 2015.

Billis A, Freitas LLL, Magna LA, Samara AB, Ferreira U. Prostate cancer with bladder neck involvement: Pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence-free survival after radical prostatectomy. Int Urol Nephrol 2004; 36:363-8.

Billis A, Magna LA, Ferreira U. Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: application of a new practical method for tumor extent evaluation. Int Braz J Urol 2003; 29:113-20.

Billis A, Quintal MM, Meirelles L, Freitas LLL, Magna LA, Ferreira U. Does tumor extent on needle prostatic biopsies influence the value of perineural invasion to predict pathologic stage >T2 in radical prostatectomies? Int Braz J Urol 2010; 36:439-49.

DiGiuseppe JA, Sauvageot J, Epstein JI. Increasing incidence of minimal residual cancer in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol 1997; 21:174-8.

Egan AJM, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. Am J Surg Pathol 1997; 21:1496-500.

Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL; The ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 2005; 29:1228-42.

Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: Implications and current controversies. J Urol 2001; 166:402-10.

Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. Jama 1994; 271:368-74.

Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. J Urol 2011; 186:790-7.

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committe. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol 2016;40:244-52.

Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. Am J Surg Pathol 1997; 21:1489-95.

Keefe DT, Schieda N, El Hallani S, Breau RH, Morash C, Robertson SJ, Mai KT, Beianger EC, Flood TA. Cribriform morphology predicts upstaging after radical prostatectomy in patients with Gleason score 3+4=7 prostate cancer at transrectal ultrasound (TRUS)-guided needle biopsy. Virchows Arch 2015;467:437-42.

Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, Evans A. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guidelines recommendations. Can Urol Assoc 2015;9:171-8.

Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. IBJU Int 2013;111:753-60.

Osunkoya AO. Update on prostate pathology. Pathology 2012;44:391-406.

Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23:211-22.

Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL (eds.). Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis. In: Atlas of tumor pathology. 3. Series, Fascicle 28. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2000.

CAPÍTULO 38

PULMÃO – NEOPLASIAS

Alexandre Muxfeldt Ab'Saber, Carlos Alberto Ribeiro, Ester Nei Aparecida Martins Coletta, Júlio De Faveri e Vera Luiza Capelozzi

I. Identificação e resumo clínico

II. Material enviado

- ☐ Lobectomia
- ☐ Direito
- ☐ Segmentectomia
- ☐ Esquerdo
- ☐ Pneumectomia
- ☐ Outro (especificar) _____

III. Exame macroscópico

III.1 Localização do tumor

- ☐ Brônquio principal
- ☐ Lobo superior
- ☐ Lobo médio
- ☐ Direito
- ☐ Esquerdo
- ☐ Lobo inferior

III.2 Dimensões do tumor ___ x ___ x ___ cm

- ☐ Tumor ≤ 2 cm
- ☐ Tumor > 2 cm e ≤ 3 cm
- ☐ Tumor > 3 cm

Distância da margem cirúrgica brônquica ____ cm

Distância da pleura visceral ____ cm

IV. Exame microscópico

IV.1 Tipos histológicos (IASLC/ATS/ERS, 2011)

- ☐ Lesões pré-invasivas
  - ☐ Hiperplasia adenomatosa atípica
- ☐ Adenocarcinoma in situ (antigo carcinoma bronquioloalveolar)*
  - ☐ Não mucinoso (lepídico)
  - ☐ Mucinoso
  - ☐ Misto (mucinoso/não mucinoso)
- ☐ Adenocarcinoma minimamente invasivo*
  - ☐ Não mucinoso (lepídico)
  - ☐ Mucinoso
  - ☐ Misto (mucinoso/não mucinoso)
- ☐ Adenocarcinoma invasivo
  - ☐ Predominantemente lepídico (antigo carcinoma bronquioloalveolar não mucinoso com área invasiva > 5 mm)
  - ☐ Predominantemente acinar
  - ☐ Predominantemente micropapilar
  - ☐ Predominantemente papilar
  - ☐ Predominantemente sólido
  - ☐ Variantes: fetal bem diferenciado, sólido com formação de muco, anel de sinete, cistadenoma mucinoso, adenocarcinoma de células claras
- ☐ Carcinoma de não pequenas células*

☐ Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide, carcinoma espinocelular)
Variantes: papilar, células claras, células pequenas, basaloide

☐ Carcinoma de pequenas células
Variante: carcinoma de pequenas células combinado (com escamoso e/ou adenocarcinoma e/ou grandes células)

☐ Carcinoma de grandes células
Variantes: carcinoma de grandes células neuroendócrino, carcinoma de grandes células neuroendócrino combinado, carcinoma basaloide, carcinoma de células claras, carcinoma linfoepitelioide-símile, carcinoma de grandes células com fenótipo rabdoide

- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Tumor carcinoide
- ☐ Tumor carcinoide atípico
- ☐ Carcinoma pleomórfico com elementos sarcomatoides
- ☐ Carcinoma adenoide cístico
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
- ☐ Outros (linfomas, metástases, neoplasias raras)

* Nota 1: A expressão "adenocarcinoma in situ" substitui a anterior "carcinoma bronquioloalveolar". Essa alteração está correlacionada ao tratamento específico dos adenocarcinomas e ao melhor prognóstico desta entidade.

* Nota 2: O diagnóstico de adenocarcinoma minimamente invasivo é reservado para lesões de padrão lepídico, com tamanho menor ou igual a 3 cm, nas quais é possível identificar uma área invasiva menor ou igual a 5 mm. Esse diagnóstico deve ser feito em peças cirúrgicas.

* Nota 3: A expressão "carcinoma de não pequenas células" deve ser evitada e reservada para situações em que não é possível caracterizar um subtipo histológico bem definido, como carcinoma epidermoide ou adenocarcinoma. Muitas vezes, essa expressão é utilizada para espécimes pequenos (biópsias brônquicas) em que mesmo o exame complementar de imuno-histoquímica não consegue definir o subtipo histológico.

IV.2 Brônquio principal (margem cirúrgica)

- ☐ Não pode ser aplicado
- ☐ Sem acometimento tumoral
- ☐ Acometido por carcinoma in situ
- ☐ Acometido por carcinoma invasivo

IV.3 Graduação Grau histopatológico

- ☐ Gx – O grau não pode ser avaliado
- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ G4 – Indiferenciado

V. Marcadores histológicos de prognóstico

- ☐ Necrose ausente
- ☐ Necrose presente em ____ % do tumor
- ☐ Relação núcleo/citoplasma aumentada
- ☐ Relação núcleo/citoplasma diminuída
- ☐ Vascularização peritumoral aumentada
- ☐ Vascularização peritumoral diminuída
- ☐ Inflamação peritumoral presente
- ☐ Inflamação peritumoral ausente
- ☐ Contagem de mitoses (/10 CGA)

VI. Infiltração vascular

- ☐ Sanguínea
  - ☐ Ausente
  - ☐ Presente
  - ☐ Não avaliável
- ☐ Linfática
  - ☐ Ausente
  - ☐ Presente
  - ☐ Não avaliável

VII. Invasão perineural

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

VIII. Comprometimento pleural

- ☐ Livre de comprometimento neoplásico
- ☐ O tumor estende-se ao tecido subpleural, porém não compromete a superfície pleural
- ☐ O tumor compromete a superfície da pleura visceral
- ☐ O tumor envolve a parede torácica
- ☐ Outro (especificar) _____

IX. Associação com carcinoma in situ

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

X. Pulmão não neoplásico

- ☐ Sem alterações histológicas

Com as seguintes alterações histológicas

- ☐ Pneumonia obstrutiva focal
- ☐ Pneumonia obstrutiva extensa
- ☐ Atelectasia focal
- ☐ Atelectasia extensa
- ☐ Alterações enfisematosas
- ☐ Fibrose
- ☐ Outras (especificar) _____

XI. Linfonodos (Figura 1 e Tabela 1)

- ☐ Ausência de metástases
- ☐ Metástases em ___ de ___ linfonodos coletados (especificar quantidades)

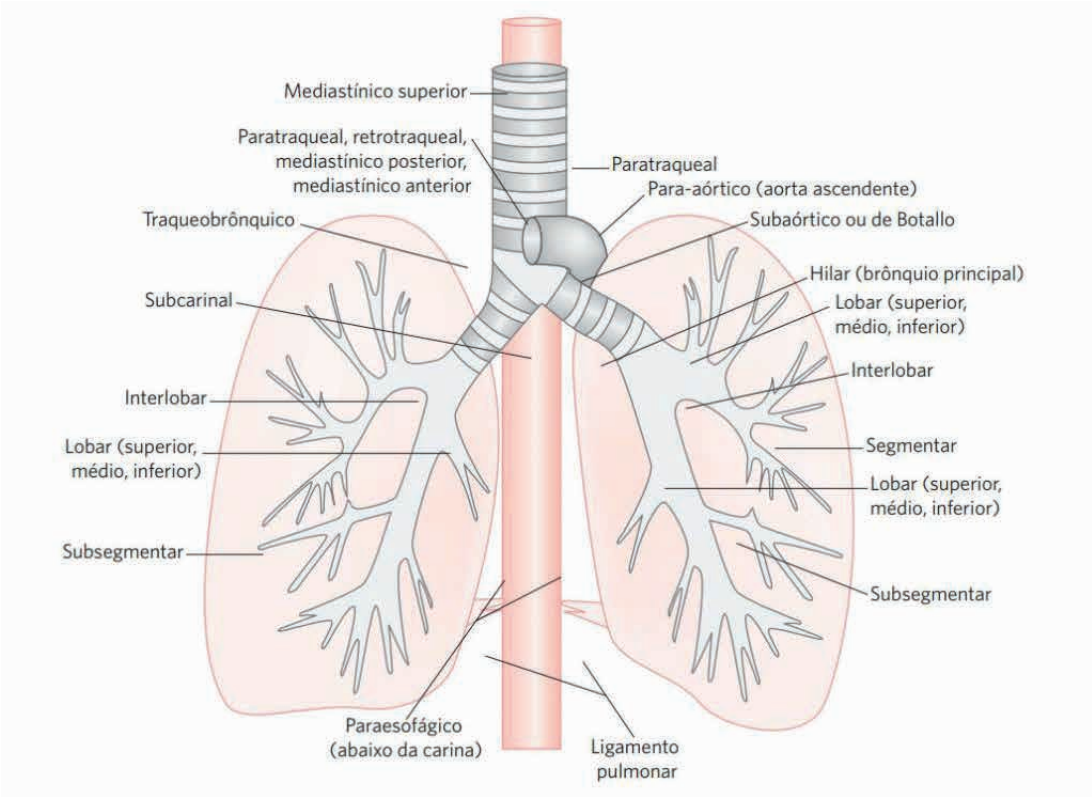


Figura 1 Localização dos linfonodos no pulmão.

Tabela 1 Subdivisão de linfonodos torácicos.

Local	Direito	Esquerdo
Mediastino apical (superior)	Presente Ausente	Presente Ausente
Paratraqueal	Presente Ausente	Presente Ausente
Pré-traqueal	Presente Ausente	Presente Ausente
Mediastino anterior	Presente Ausente	Presente Ausente
Retrotraqueal (mediastino posterior)	Presente Ausente	Presente Ausente
Traqueobrônquico subaórtico	Presente Ausente	Presente Ausente
Para-aórtico (aorta ascendente)	Presente Ausente	Presente Ausente
Subcarinal	Presente Ausente	Presente Ausente
Paraesofágico (abaixo da carina)	Presente Ausente	Presente Ausente
Local	**Direito**	**Esquerdo**
Ligamento pulmonar	Presente Ausente	Presente Ausente

XII. Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado

- ☐ Do tumor
  - ☐ Negativo
  - ☐ Positivo
  - ☐ Inconclusivo
- ☐ Da margem

Especificar _____

  - ☐ Negativo
  - ☐ Positivo
  - ☐ Inconclusivo

☐ De outro tecido

Especificar _____

☐ Negativo

☐ Positivo

☐ Inconclusivo

XIII. Estudos especiais

XIII.1 Imuno-histoquímica

☐ Não realizada

☐ Realizada

Resultado _____

XIII.2 Biologia molecular

☐ Não realizada

☐ Realizada

Resultado _____

XIII.3 Morfometria

☐ Não realizada

☐ Realizada

Resultado _____

XIII.4 Microscopia eletrônica

☐ Não realizada

☐ Realizada

Resultado _____

XIV. Diagnóstico final (exemplo)

XIV.1 Produto de lobectomia superior do pulmão esquerdo

Adenocarcinoma predominantemente acinar, moderadamente diferenciado (G2) acometendo brônquio principal, medindo 2 x 1,8 x 1 cm. Margem cirúrgica brônquica livre. Pleura livre de comprometimento neoplásico.

Presença de necrose em 15% do tumor. Relação núcleo/citoplasma aumentada.
Vascularização peritumoral aumentada. Inflamação peritumoral ausente. Presença de 3 mitoses/10 CGA.

Ausência de invasões angiolinfática e perineural.

Pulmão não neoplásico com focos de pneumonia lipoídica.

Ausência de metástases em 10 dos 10 linfonodos dissecados.

Estadiamento patológico: pT1a, pN0, pM0.

XV. Patologista responsável

Assinatura _____

CRM _____ Data ____ /____ /____

XVI. Estadiamento patológico (AJCC/UICC TNM, 2012) (Tabela 2)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado ou há tumor detectado pela presença de células malignas no escarro ou lavado brônquico, mas não visualizado pela radiologia ou broncoscopia
- ☐ pT0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma in situ
- ☐ pT1a – Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar
- ☐ pT1b – Tumor maior do que 2 cm, porém menor ou igual a 3 cm em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar
- ☐ pT2a – Tumor maior do que 3 cm, porém menor ou igual a 5 cm em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar, ou tumor com 5 cm ou menor na maior dimensão com invasão das seguintes estruturas: envolvendo brônquio principal; 2 cm ou mais distal à carina; invadindo pleura visceral; associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende para a região hilar, mas não compromete todo o pulmão
- ☐ pT2b – Tumor maior do que 5 cm, mas menor do que 7 cm na maior dimensão
- ☐ pT3 – Tumor maior do que 7 cm ou tumor de qualquer tamanho com invasão direta das seguintes estruturas:
  - ☐ Parede torácica (incluindo sulco superior)
  - ☐ Diafragma
  - ☐ Pleura mediastinal
  - ☐ Pericárdio parietal
  - ☐ Tumor no brônquio principal com menos de 2 cm distal à carina
  - ☐ Tumor associado à atelectasia ou pneumonia obstrutiva de todo o pulmão
- ☐ pT4 – Tumor de qualquer dimensão, que invade quaisquer das seguintes estruturas:
  - ☐ Mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carina ou tumor com derrame pleural maligno

pN – Linfonodos acometidos

- ☐ pNx – Linfonodos não podem ser acessados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases para linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástases para linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou linfonodos hilares ipsilaterais, incluindo linfonodos intrapulmonares envolvidos diretamente por extensão do tumor primário
- ☐ pN2 – Metástases para linfonodos ipsilaterais mediastinais ou subcarinais
- ☐ pN3 – Metástases para linfonodos contralaterais mediastinais, contralateral hilar, ipsilateral ou contralateral e escaleno ou linfonodos supraclaviculares

pM – Metástases a distância

- ☐ pMx – Não podem ser acessadas
- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástase a distância: especificar o sítio
- ☐ pM1a – Presença de metástases, nódulos tumorais em diferentes lobos (contralateral); nódulos pleurais malignos, líquido pleural ou pericárdico com células neoplásicas malignas; especificar o sítio anatômico
- ☐ pM1b – Metástase a distância

Tabela 2 Estadiamento combinado para carcinoma de pulmão.

Estádio	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	Tia	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	Qualquer T	N3	M0
	T4	N2-3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1a ou M1b

Fonte: adaptada de AJCC/UICC, 2012.

XVII. Macroscopia

XVII.1 Biópsias cirúrgicas

As biópsias cirúrgicas incluem ressecções pulmonares de lesões neoplásicas ou não neoplásicas. Essas biópsias costumam ser realizadas na periferia dos lobos pulmonares.Em geral, esses fragmentos são recobertos por pleura visceral. Em virtude de seu tamanho reduzido e da localização periférica, raramente estão presentes linfonodos e estruturas brônquicas maiores.

A linha cirúrgica representada pelo stapler representa macroscopicamente a margem da peça. É necessário documentar as dimensões do espécime, bem como as características da superfície pleural.

A fixação e a distensão podem ser conseguidas facilmente com infusão de solução de formalina com agulha fina diretamente no espécime. Deve-se tomar cuidado para não distender demais o espécime, o que prejudicaria o exame anatomopatológico. Não se deve remover muito parênquima pulmonar com os staplers, pois estes se apresentam adjacentes às margens cirúrgicas (Figura 2).

Após essa etapa, secar a peça e pintar o parênquima exposto com tinta-da-china, estabelecendo assim a margem cirúrgica. Realizam-se, então, os cortes seriados do espécime no sentido longitudinal em um plano perpendicular à linha de ressecção (Figura 2).

Depois de seccionado, observar macroscopicamente a peça, anotando os eventuais achados. No caso de lesões neoplásicas, é importante anotar o tamanho da lesão, a superfície de corte, a relação do tumor com a pleura visceral e o parênquima adjacente, bem como a distância entre a lesão e a margem cirúrgica. Representam-se então um a quatro cortes da lesão (dependendo do tamanho desta), cujas secções demonstrem a relação da lesão com a pleura, com o parênquima adjacente e a margem de ressecção cirúrgica. Adicionam-se, ainda, dois cortes de parênquima não neoplásico. Para lesões não neoplásicas, deve-se representar o maior número de cortes possível, com especial atenção às lesões observadas macroscopicamente.

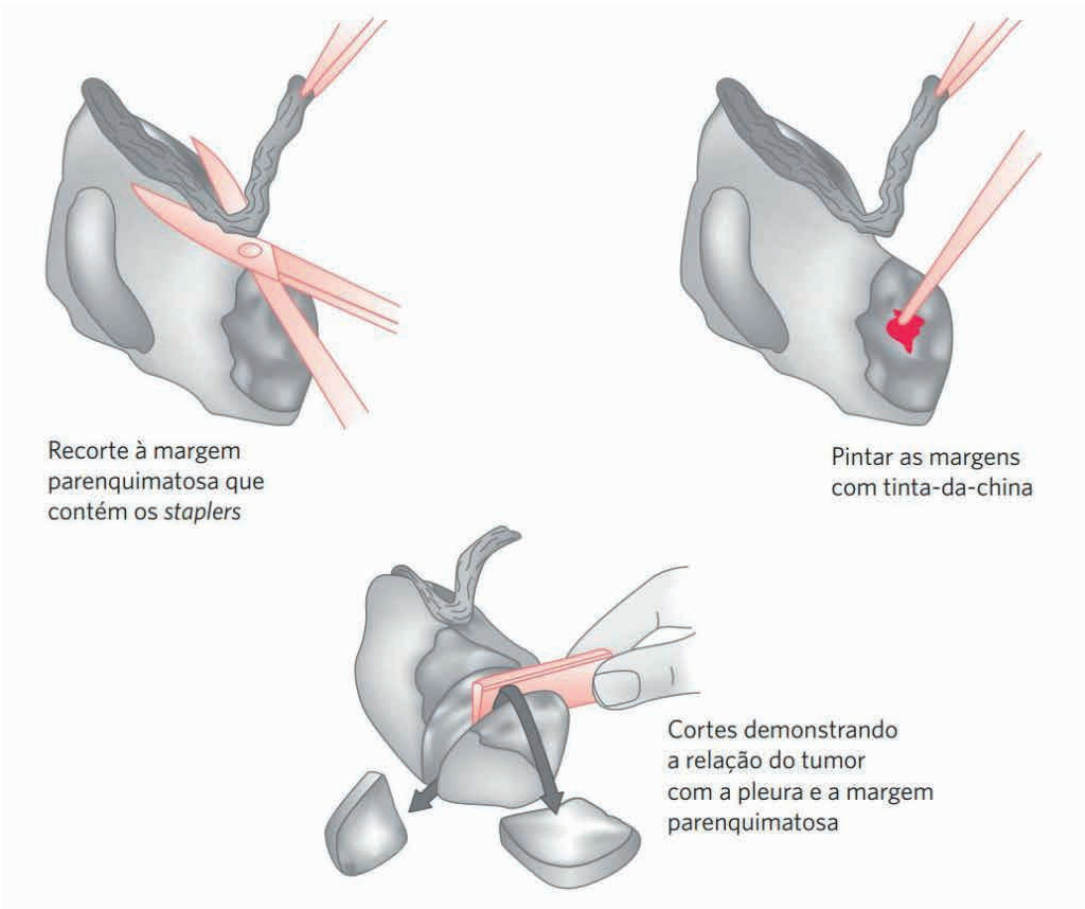


Figura 2 Procedimentos para biópsia pulmonar cirúrgica – orientação técnica.

XVII.1.1 Resumo dos procedimentos para biópsias pulmonares cirúrgicas

1. Remover a linha de stapler.
2. Pintar a margem cirúrgica e a pleura adjacente à lesão.
3. Representar o parênquima com cortes perpendiculares à linha de ressecção, documentando o tamanho do tumor.
4. Representar cortes do tumor demonstrando sua relação com a margem cirúrgica e a pleura. Representar o pulmão não neoplásico.

Cortes por congelação de porções representativas do tecido pulmonar podem ser feitos em pacientes com quadros clínicos graves. Colorações de rotina para doenças infecciosas podem ser feitas nos cortes por congelação, para pesquisa de Pneumocystis jiroveci (carinii) e fungos. Similarmente, em quadros sugestivos de malignidade ou toxicidade a drogas, os cortes por congelação podem permitir a instituição de medidas terapêuticas com rapidez. Na Figura 2, estão listados os procedimentos recomendados para biópsia pulmonar a céu aberto.

XVII.1.2 Procedimentos recomendados para biópsias pulmonares cirúrgicas

- Tecido recebido a fresco em solução salina.
- Cortes por congelamento.
- Amostras colhidas para:
    - Microbiologia e virologia (esfregaços e cultura).
    - Glutaraldeído para microscopia eletrônica.
    - Congelamento rápido em nitrogênio líquido e estoque a –70°C.
    - Tecido remanescente fixado em formalina: processamento de rotina.
- Estudos posteriores se houver indicação:
    - Colorações especiais.
    - Imunofluorescência.

XVII.2 Lobectomias e pneumectomias (lesões não neoplásicas)

1. Orientar a peça de acordo com a requisição do exame anatomopatológico, conferindo se o espécime enviado corresponde ao lado direito ou esquerdo. Lembrar que a identificação do pulmão direito é feita pela presença de duas fissuras, três lobos e três brônquios lobares.
2. Pesar o espécime e, após orientação na prancha de cortiça, medir o comprimento, a largura e a espessura (peso habitual: pulmão esquerdo, 370 g; pulmão direito, 450 g).
3. Exame macroscópico da pleura: observar superfície, brilho e transparência, anotando alterações como áreas de retração, tumorações e espessamento. Qualquer tumoração deve sempre ser relacionada com o segmento pulmonar acometido.
4. Consistência do pulmão como um todo: elástica, fibrosa ou esponjosa.
5. Hilo pulmonar: identificar brônquios, vasos e linfonodos. Medir o coto brônquico principal e o tamanho médio dos linfonodos hilares. Dissecar e separar os linfonodos. Representar o coto brônquico separadamente. Abrir a árvore brônquica longitudinalmente com tesoura, expondo a luz dos brônquios lobares, observando o calibre, a mucosa e o conteúdo das estruturas. Registrar também dilatações, estenoses, oclusões e espessamentos. Os vasos pulmonares devem ser abertos e o conteúdo examinado (tromboses, coágulos e embolias) (Figura 3).
6. Parênquima pulmonar: efetuar cortes paralelos ao hilo pulmonar, equidistantes de 0,5 a 1 cm, sem dividir completamente o órgão. Examinar as superfícies de corte, identificando as lesões. Descrever: forma (nódulo, caverna), localização (lobo e segmento, se possível), relações com brônquio, vasos e pleura, medida, cor e consistência (Figura 3).
7. Se possível, fazer esboço ou fotografar a lesão encontrada.

XVII.2.1 Cortes histológicos

- Lesão principal: 3 cortes.
- Pulmão adjacente: 1 corte por lobo.
- Corte transversal da parede brônquica: 1 corte.
- Linfonodos: 1 corte.

Nota: Para melhor análise histológica, recomenda-se insuflar o pulmão com formalina através da via respiratória principal e deixá-lo fixar durante a noite.

XVII.3 "Core biopsy", lobectomias e pneumectomias (lesões neoplásicas)

1. Orientar o espécime de acordo com a requisição do exame.
2. Pesar a peça e, após orientação na prancha de cortiça, medir o comprimento, a largura e a espessura.
3. Exame macroscópico da pleura. As lesões neoplásicas pulmonares podem ser classificadas em três tipos anatômicos principais: pleurais, periféricas e primárias do brônquio (centrais). Portanto, o exame macroscópico da superfície pleural deve ser minucioso, devendo-se anotar qualquer alteração de brilho, cor, consistência e transparência, bem como áreas de retrações ou abaulamentos e depósitos de fibrina, coágulos e material purulento. É importante também a análise das fissuras lobares (aderências, espessamentos, etc.).
4. Consistência do pulmão como um todo: elástica, fibrosa ou esponjosa (palpar a peça procurando nódulos não visíveis externamente, tentando classificá-los como periféricos ou centrais).
5. Hilo pulmonar:

a. Identificar cotos brônquicos, medi-los e pintar as margens com tinta-da-china. Realizar corte transversal de 3 mm de espessura e designar qual o segmento brônquico. Objetivo: avaliação histológica de comprometimento da margem por neoplasia.

b. Dissecar os linfonodos hilares, isoladamente, designando a qual segmento brônquico pertence. Realizar medida, observar aspecto externo e superfície de corte. Geralmente, os linfonodos hilares apresentam-se enegrecidos por causa do acúmulo de pigmento antracótico.

c. Vasos pulmonares: identificar veias e artérias. Abrir longitudinalmente com tesoura (ver Figura 3). Analisar o conteúdo (trombose, coágulo ou invasão por tumor). Pintar com tinta-da-china a íntima e retirar pequeno fragmento para histologia. Designar. Objetivo: avaliação histológica de comprometimento neoplásico da parede.

d. Vias respiratórias (brônquios): abrir longitudinalmente a árvore brônquica com tesoura, expondo a luz dos brônquios lobares até suas menores ramificações. Identificar lesões tumorais: forma, tamanho, cor, estenose do brônquio, infiltração da parede (medir), comprometimento do parênquima adjacente (dimensões). Sempre que possível, anotar qual o segmento acometido e a distância da lesão da margem brônquica. Verificar se o tumor compromete estruturas do hilo, da pleura ou outras ramificações (ver Figura 3).

e. Parênquima pulmonar: efetuar cortes paralelos com a faca, do ápice à base, equidistantes de 0,5 a 1 cm, sem dividir completamente o órgão (ver Figura 3C). Para os itens 1 a 3, a seguir, descrever tamanho, cor, cavitação, necrose, hemorragia, relação com os brônquios, com a pleura e limites com o parênquima adjacente, determinando qual o lobo acometido. Exame da superfície de corte: (1) lesão tumoral periférica; (2) extensão da lesão primária no brônquio; (3) múltiplas lesões disseminadas.

Nota: O exame da mucosa endobrônquica deve ser detalhado, pois alterações mínimas da mucosa podem corresponder a lesões pré-malignas.

XVII.3.1 Cortes histológicos

a. Tumor: 3 cortes

- Da massa principal.
- Da transição parede brônquica/tumor.
- Da transição tumor/parênquima pulmonar.

b. Parênquima não neoplásico: 3 cortes

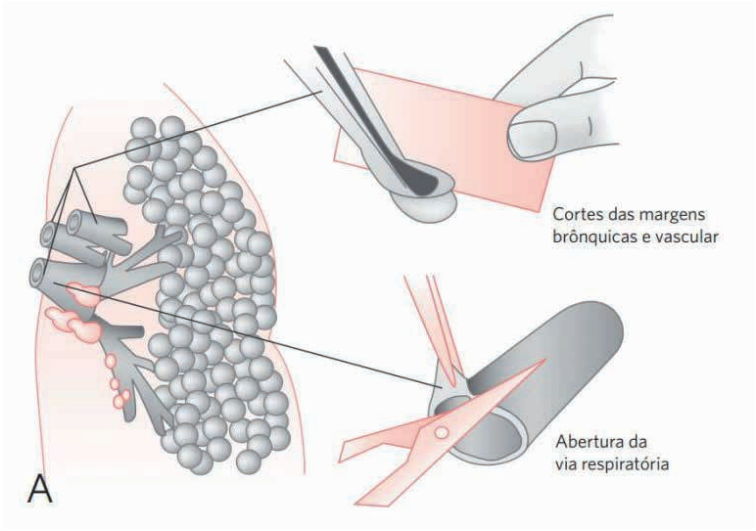
- Da transição com a pleura (se possível, relação tumor/pleura).
- Distal ao tumor.
- De qualquer outra alteração encontrada.

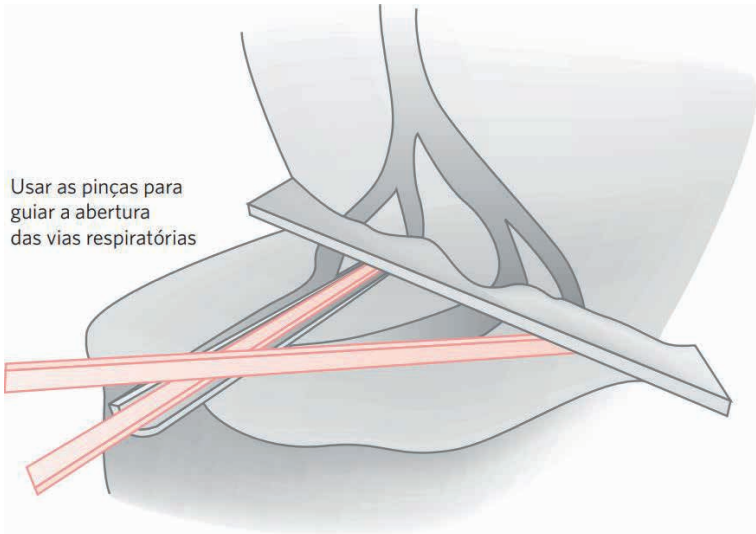
c. Margem brônquica, arterial e venosa: pintados com tinta-da-china, 1 corte de cada

d. Linfonodos: 1 corte para cada estrutura encontrada

e. Estruturas adjacentes

Nota: Se houver costela associada, representá-la de acordo com o protocolo de macroscopia de fragmentos ósseos.





B Superfície pleural e parênquima pulmonar íntegros

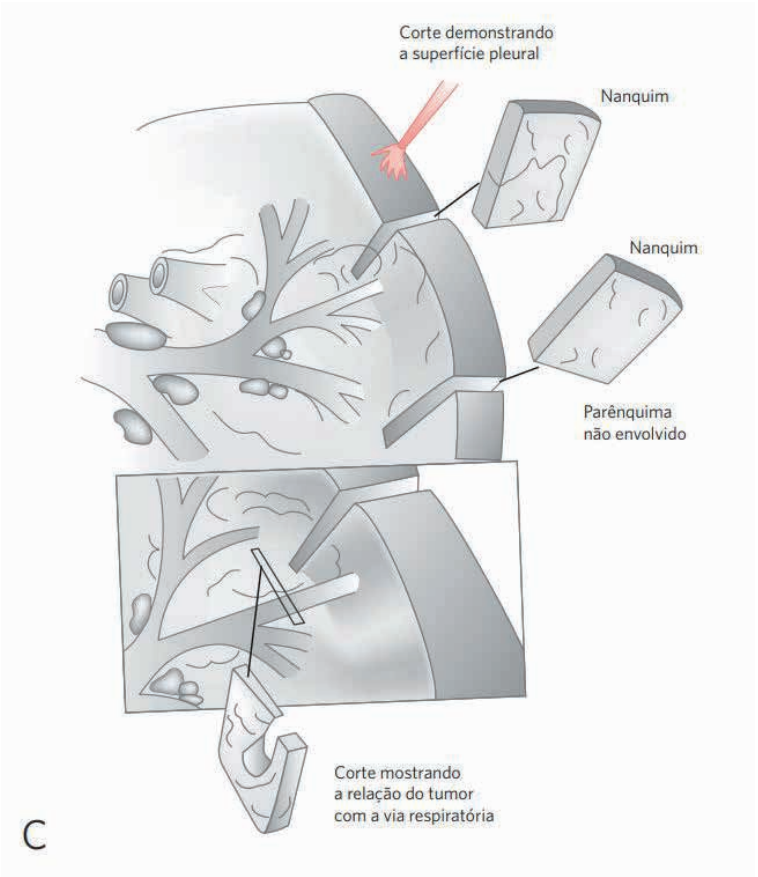


Figura 3 Procedimentos para lobectomias e pneumectomias.

XVII.3.2 Resumo (pneumectomias)

1. Orientar o espécime (medir, pesar e descrever).
2. Representar as margens brônquicas e vasculares marcadas com tinta-da-china.
3. Pintar a pleura em região acima do tumor.
4. Dissecar os linfonodos hilares.
5. Abrir a árvore brônquica procurando o melhor plano para demonstrar a lesão encontrada.
6. Relatar as características do tumor e suas relações com as estruturas adjacentes (pleura, brônquio, linfonodos hilares, etc.).
7. Realizar os cortes histológicos.

XVIII. Protocolo para biomarcadores preditivos em câncer de pulmão

O novo protocolo do CAP/IASLC/AMP preconiza dois biomarcadores preditivos confirmados para a terapia-alvo do câncer de pulmão: (1) ativação de mutações do gene epidermal growth factor receptor (EGFR), o mais frequente em pacientes que respondem à terapia anti-EGFR (tyrosine kinase inhibitors ou TKIs: gefitinibe, erlotinibe, com cetuximabe e afatinibe em confirmação), e (2) a presença dos genes de fusão anaplastic lymphoma kinase (ALK) que preveem resposta à terapia anti-ALK (crizotinibe). A diretriz baseia-se em amplas revisões, grau de evidências e comentários. Embora haja outros biomarcadores preditivos para terapia-alvo em câncer de pulmão em investigação, o painel não dispõe de informações seguras para criar diretrizes com esses marcadores até o momento. É o caso do cetuximabe, indicado para pacientes com tumores cuja expressão é negativa para mutações do gene EGFR e KRAS ou fusão ALK.

XVIII.1 Quais pacientes devem ser submetidos a testes de biomarcadores preditivos?

Embora fosse da vontade de muitos oncologistas no Brasil que mais pacientes com câncer de pulmão tivessem a oportunidade de beneficiar-se com a terapia-alvo no contexto das evidências científicas, as diretrizes preconizam quais pacientes devem ser testados para EGFR e ALK. Certas características clínicas estão associadas com mutações do gene EGFR; mutações do gene EGFR são mais comuns em mulheres que nunca fumaram do que em homens, e entre asiáticas, mais do que em outros grupos étnicos. Os genes de fusão ALK são mais comuns em fumantes leves ou pacientes que nunca fumaram, em idade mais jovem, do que pacientes com câncer de pulmão sem fusão dos genes ALK. Todavia, se tais características forem estritamente seguidas como critérios para selecionar pacientes para testes de biomarcadores, então um número substancial de pacientes será excluído.

XVIII.2 Quais tipos histológicos de câncer de pulmão devem ser investigados para biomarcadores preditivos?

Mutações do gene EGFR e de genes de fusão ALK são mais detectadas em adenocarcinomas do que em outros tipos histológicos. Assim, o tipo histológico aparece como um critério razoável na seleção de pacientes que devem ser testados. No entanto, a utilização do tipo histológico – adenocarcinoma como critério para teste de pacientes – não é totalmente livre de controvérsias. Enquanto um reduzido número de carcinomas de células escamosas (CEC) tem sido reportado como apresentando mutações do gene EGFR na literatura, torna-se questionável se, de fato, trata-se de verdadeiros CEC, tornado-se equivocado ou não devidamente constatado que poucos CEC abriguem mutações do gene EGFR. Portanto, excluir CEC do teste não parece não razoável. Alguns tumores pulmonares reportados expressando mutação do gene EGFR positiva, como é o caso de alguns carcinomas de grandes células e alguns carcinomas glândula salivar-símiles, são provavelmente adenocarcinomas ou apresentam um componente adenocarcinomatoso. Se o tumor for um carcinoma adenoescamoso, um diagnóstico infrequente, o componente adenocarcinoma pode apresentar mutações do gene EGFR e responder à terapia-alvo.

XVIII.3 Espécimes limitados (sobretudo biópsias) são candidatos a testes de biomarcadores preditivos que devem ser priorizados

As evidências favorecem que adenocarcinomas de pulmão devam ser selecionados para testes de biomarcadores e que CEC e carcinomas de pequenas células não sejam candidatos aos testes. No entanto, deve-se levar em conta que a maioria dos diagnósticos de câncer de pulmão se baseia em pequenas biópsias ou citologias, espécimes limitados. Tais evidências sustentam a possível falha em se identificar um componente de adenocarcinoma em um câncer de pulmão ou de tipo misto. Mais ainda, uma considerável porcentagem de tumores de pulmão não tem material suficiente para classificação exceto como carcinomas de não pequenas células, mesmo após imuno-histoquímica complementar. Portanto, esses espécimes limitados são candidatos a testes de biomarcadores. Para tumores com tipo histológico indefinido, critérios clínicos e história anterior de adenocarcinoma podem conferir evidências para realização do teste. Depois do diagnóstico, os testes de biomarcadores preditivos devem ser prioritários. Dessa forma, perdas desnecessárias de tecido devem ser evitadas. Em alguns casos, pode ser necessário confirmar se se trata de um câncer primário de pulmão ou de uma metástase de outro órgão, o que pode ser alcançado pela imuno-histoquímica para evitar testes de biomarcadores desnecessários ou testar um biomarcador inadequadamente para um tipo de câncer. Em algumas circunstâncias, o oncologista pode solicitar uma rebiópsia para realização dos biomarcadores. Deve-se ter em mente que, atualmente, os biomarcadores têm demonstrado benefícios em pacientes com câncer de pulmão avançado, o que abrange a maioria dos casos. Ainda permanece indeterminado se a terapia-alvo é benéfica em pacientes com doença precoce.

XVIII.4 Quais espécimes podem ser testados para biomarcadores preditivos?

Os testes moleculares podem ser realizados em uma variedade de espécimes, dependendo do teste específico, incluindo tecido fixado em formalina, embebido em parafina, tecido congelado, aspirados, cell blocks, esfregaços e imprints. Em geral, o material é enviado para um laboratório especializado, e a quantidade de material a ser enviada depende do padrão seguido por cada laboratório.

XVIII.5 Qual é o papel do patologista?

Ao patologista cabe o papel crucial de selecionar a amostra para os testes: diferenciar câncer de tecido normal, diferenciar tecido viável e necrótico, selecionar amostragem adequada, diferenciar tipos histológicos e, ainda, pode sugerir testes moleculares com base no tipo histológico encontrado.

XVIII.6 Qual tipo de teste deve ser realizado?

Até o momento, a análise de mutação por sequenciamento (PCR) para o biomarcador EGFR e o teste de Fish para o biomarcador ALK têm demonstrado evidente relação com o prognóstico dos pacientes. Outros métodos têm sido defendidos, em particular a imuno-histoquímica com detecção de mutações específicas de anticorpos (EGFR – éxon 21 – L858R; EGFR – éxon 19 – delection; EGFR Flex), técnicas estas que poderão ser adotadas no futuro. Todavia, a correlação entre biomarcadores específicos com o prognóstico dos pacientes em estudos clínicos e a habilidade em se detectar mutações menos frequentes ou fusões têm apresentado dados relevantes para favorecer esses testes, em particular em detrimento de outros. Em futuro próximo, testes múltiplos e, eventualmente, análise de todo o genoma, poderão constituir fatores de impacto para os biomarcadores de câncer de pulmão.

XVIII.7 Linfoma versus pneumonia linfoide intersticial (LIP)

Uma das principais dificuldades diagnósticas da patologia pulmonar está correlacionada com a separação destas entidades (linfomas versus LIP). O tecido pulmonar normal apresenta grande quantidade de tecido linfoide, principalmente na forma de tecido linfoide associado ao brônquio (Balt), ou seja, tecido linfoide associado à mucosa respiratória, que tem como principal função a defesa do órgão contra patógenos externos. Ocorre que a hiperplasia do Balt é um evento benigno constantemente associado à LIP. Existe, assim, grande dificuldade em diferenciar a LIP, com intensa hiperplasia de Balt, de linfomas de baixo grau (baltomas), que são as neoplasias linfoides mais frequentes no pulmão. Atualmente, por meio da biologia molecular, pode-se realizar PCR no sentido de identificar o rearranjo do gene de cadeia (célula B) e do gene codificador do receptor da célula. Com essa técnica, o diagnóstico de clonalidade da célula linfoide é mais fidedigno, possibilitando o tratamento de linfomas de baixo grau precocemente com melhor prognóstico para o paciente.

XVIII.8 Carcinomas epidermoides

O estudo do gene SOX 2 está altamente correlacionado ao processo tanto de inicialização quanto de manutenção dos carcinomas epidermoides e, futuramente, pode corresponder a uma terapia-alvo eficaz.

Os carcinomas epidermoides demonstram alta frequência de mutações no p53(50 a 75%), mais do que todos os outros tipos de neoplasias pulmonares. O p53 é um gene de supressão tumoral que tem como principal função a parada do ciclo celular na fase G1 e, posteriormente, a indução da célula à apoptose. Em estágios de neoplasias precoces, mutações do p53 estão associadas à invasão tumoral. As displasias atípicas podem apresentar de 10 a 50% de anormalidades no p53.

XVIII.9 Carcinomas de pequenas células e tumores neuroendócrinos

Frequentemente, observam-se mutações dos genes supressores tumorais p53 e Rb (retinoblastoma), em cerca de 50 a 80% dos casos de carcinomas de pequenas células (CPC) e carcinomas de grandes células do tipo neuroendócrino.

Tumores carcinoides típicos não apresentam mutações no p53, enquanto nos tumores carcinoides atípicos ocorre superexpressão da proteína p53 em 20 a 40% dos casos, com raras mutações. CPC e carcinoma de grandes células do tipo neuroendócrino mostram baixa expressão de proteína Rb, o que é facilmente evidenciado pelo estudo imuno-histoquímico. A perda da heterozigose (LOH) na porção 13q14 do locus cromossômico do gene do Rb está altamente correlacionada com a perda de expressão da proteína Rb, tanto nos CPC quanto nos carcinomas de grandes células do tipo neuroendócrino. Carcinoides típicos não apresentam mutações no gene Rb. O aumento gradual das anormalidades moleculares ao longo do espectro dos tumores neuroendócrinos é concordante com o conceito de malignidade gradual destes tumores. Mutações no gene Ras não são evidenciadas em tumores neuroendócrinos.

XVIII.10 Carcinomas pleomórficos com elementos sarcomatoides

Poucos estudos têm identificado alterações moleculares neste grupo de tumores. Foi relatado que existe menor quantidade de mutações encontradas no gene p53 em carcinomas pleomórficos do que em adenocarcinomas. O achado de número idêntico de mutações no p53, tanto no componente epitelial quanto no componente de células fusiformes em carcinomas pleomóficos, corrobora a hipótese de histogênese monoclonal destes tumores.

XVIII.11 Tumores de partes moles

Para sarcomas primários de pulmão, são relatadas as mesmas alterações moleculares observadas em sarcomas de outras localidades anatômicas. Como exemplo, pode-se observar a translocação cromossomial t(X;18) para sarcomas sinoviais e a translocação cromossomial t(11;22) (q24;12), característica dos sarcomas de Ewing e do tumor neuroectodérmico primitivo (PNET).

XVIII.12 Marcadores prognósticos

Mutações no gene de proteínas de regulação da apoptose, como p21, p16, bcl-2 e bax, estão entre as mais frequentes no que diz respeito a neoplasias pulmonares; numerosos trabalhos com pesquisa nestes genes têm sido realizados com resultados importantes com relação ao prognóstico.

XVIII.13 Imuno-histoquímica

1. Considerações iniciais: em neoplasias de pulmão, é de grande importância a separação dos carcinomas de pequenas células (CPC) e o carcinoma de não pequenas células (CNPC). Normalmente, essa divisão é realizada por dois pontos principais: (1) o prognóstico do CPC é bem pior do que do CNPC, e, quando o paciente é diagnosticado como portador de CPC, o tratamento de escolha é a quimioterapia; (2) a maioria dos CPC é diagnosticada por biópsia transbrônquica, não sendo necessária a biópsia a céu aberto. Assim, a separação inicial desses dois grupos é realizada em pequenas amostras de tecido (biópsia transbrônquica ou transtorácica).
2. Atualmente, em razão dos avanços da biologia molecular e dos tratamentos específicos de EGFR para adenocarcinomas, é de grande importância a separação precoce de adenocarcinomas e carcinomas de células escamosas. Dessa maneira, quando possível, é necessário tentar separar os adenocarcinomas dos carcinomas de células escamosas, mesmo em biópsias pequenas.
3. Antes da utilização de imuno-histoquímica, é sempre conveniente lembrar que colorações clássicas de histoquímica, como mucicarmim e PAS (com e sem diástase), são de grande utilidade na demonstração de células produtoras de muco, podendo assim separar facilmente os adenocarcinomas pouco diferenciados de carcinomas de pequenas células em amostras pequenas.
4. Em amostras pequenas, deve-se ter grande cuidado em não desbastar completamente o bloco de parafina com a realização de lâminas em branco para estudo imuno-histoquímico. Por isso, sugere-se um painel reduzido no sentido de confirmar o carcinoma de pequenas células e ajudar no diagnóstico definitivo (Tabela 3).

Tabela 3 Painel imuno-histoquímico para pequenas biópsias brônquicas.

Marcadores	Carcinoma de pequenas células	Adenocarcinomas	Carcinomas de células escamosas
Cromogranina A	Positivo em 50%	Positivo em 5%	Negativo
TTF-1	Positivo em 94%	Positivo em 63%	Raramente positivo (10%)
Napsina-A	Negativo	Positivo em 75%	Raramente positivo (10%)
CEA monoclonal	Positivo em 39%	Positivo em 86%	Negativo
p63	Negativo	Negativo	Positivo em 98%
CK5/6	Negativo	Negativo	Positivo em 95%
Mucicarmim	Negativo	Positivo	Negativo

5. É importante ressaltar que, hoje em dia, não se avalia a positividade dos diversos marcadores como uma resposta simples: sim ou não. Como se observa na Tabela 3, a positividade varia de 0 a 95%, ou seja, é necessário cercar-se de todos os dados morfológicos clássicos, histoquímicos, imuno-histoquímicos e clínicos para chegar ao resultado final. Dessa maneira, nada impede que um carcinoma de não pequenas células seja cromogranina-positivo, muito embora essa situação seja bastante rara.

6. Quando se trabalha em material de peça cirúrgica, a situação muda um pouco. Já não é preciso ter cuidado em desbastar o bloco completamente, pois se conta com grande quantidade de material cirúrgico. Mesmo assim, algumas neoplasias não necessitam da realização do estudo imuno-histoquímico, como é o caso dos adenocarcinomas bem diferenciados, carcinomas de células escamosas bem diferenciados e carcinomas bronquioloalveolares, em que o simples aspecto clássico, revelado pela HE, é diagnóstico para o patologista experiente sem dificuldades.

7. De qualquer forma, muitas neoplasias pouco diferenciadas e outras, que exigem a realização do exame imuno-histoquímico por definição (como é o caso do carcinoma de grandes células do tipo neuroendócrino), a imuno-histoquímica deve ser realizada e com painel bastante amplo de preferência.

8. Sugere-se o painel a seguir para diferenciar as principais neoplasias pulmonares com material de peça cirúrgica (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 Imuno-histoquímica em biópsia a céu aberto de neoplasias primárias de pulmão.

Tipo histológico	AE1/E3	TTF-1	Ber-EP4	p63	34BE12	35BH11	Cromogranina A	Mucicarmim
Carcinoma de grandes células	96%	75%	9%	0	17%	23%	0	–
Adenocarcinomas primários	100%	73%	92%	0	57%	99%	5%	–
Carcinoma de células escamosas	100%	4%	3%	90%	96%	7%	0	–
Carcinoma de grandes células	96%	75%	9%	0	15%	23%	67%	–

Tabela 5 Marcadores imuno-histoquímicos para as principais lesões metastáticas.

Sítio primário	TTF-1	CK7	CK20	CDX2	Calretinina	Breast2	Tireoglobulina
Pulmão	94%	89%	9%	0	12%	2%	0
Tireoide	100%	100%	0	0	28%	0	100%
Mama	0	94%	0	0	11%	77%	0
TGI	1%	14%	89%	97%	18%	0	0
Pleura	0	70%	6%	4%	100%	0	0

TGI: trato gastrointestinal.

Nota: Todos os anticorpos mostrados são sugestões. O patologista deve fazer correlações clinicomorfológicas e avaliar criteriosamente qual o painel imuno-histoquímico mais adequado para a neoplasia em estudo.

Bibliografia

Ab'Saber AM, Massoni MN, Bianchi CP, Ctens BB, Parra ER et al. Neuroendocrine and biologic features of primary tumors and tissue in pulmonary large cell carcinomas. Ann Thorac Surg 2004; 77:1883-90.

Ab'Saber AM. Relevância clínica dos carcinomas de grandes células pulmonares com relação às características neuroendócrinas, biomoleculares e estromais [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.

AJCC Cancer Staging. AJCC Cancer staging handbook. Lung. 7. ed. Chicago: AJCC, 2012. p. 253.

Borczuk AC, Toonkel RL, Powell CA. Genomics of lung cancer. Proc Am Thoracic Soc 2009; 6(2):152-8.

Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Beasley MB, Borczuk AC, Chirieac LR et al. Revolution in lung cancer: new challenges for the surgical pathologist. Arch Pathol Lab Med 2011; 135(1):110- 6.

Cagle PT, Dacic S. Lung cancer and the future of pathology. Arch Pathol Lab Med 2011; 135(3):293-5.

Chrieac LR, Dacic S. Targeted therapies in lung cancer. Surg Pathol Clin 2010; 3(1):71-82.

Colby TV, Koss MN, Travis WD. Tumors of the lower respiratory tract. AFIP. Atlas of tumor pathology. 1995.

Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. 2. ed. Churchill Livestone; 2010.

Dacic S, Shuai Y, Yousem S, Ohori P, Nikiforova M. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinoma. Mod Pathol 2010; 23(2):159-68. Gal AA, Marchevsky A, Travis WD. Protocol applies to all invasive carcinomas of the lung. Based on AJCC/UICC TNM. 6. ed. 2004.

Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG. (eds.). AJCC cancer staging manual. 6. ed. New York: Springer, 2002.

Hirch FR, Wynes MW, Gandara DR, Bunn Jr PA. The tissue is the issue: personalized Medicine for non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2010; 16(20):49009-11.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90.

Ladanyi M, Hogendoorn PC. Cancer biology and genomics: translating discoveries, transforming pathology. J Pathol 2011; 223(2):99-101.

Ladanyi M, Pao W. Lung anocarcinoma guiding EGFR-targeted therapy and beyond. Mod Pathol 2008; 21(Suppl 2):S16-22.

Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ et al. A novel, highly sensitive antibody allows the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clin Cancer Res 2010; 16(5):1561-71. Moutain CF. The international system for staging lung cancer. Semin Surg Oncol 2000; 18(2):106-15.

Protocol for the examination of specimes from patients with primary non-small cell carcinomas, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. Based on AJCC/UICC TNM. 7. ed. 2012.

Rekhtman NN, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Morreira AL et al. Calrifyng the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verifeid squamous carcinoma of lung: lack of EGFR and presence of PIK3CA mutations. Clin Cancer Res 2012; 18(4):1167-76.

Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jainn PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. Eur J Cancer 2010; 46(10):1773-80.

Sholl LM, Xiao Y, Joshi V, Yeap BY, Cioffredi LA, Jackman DM et al. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than Fish, Cish, and immunohistochemistry. Am J Clin Pathol 2010; 133(6):922-34.

Smouse JH, Cibas ES, Janne PA, Joshi VA, Zou KH, Lideman NI. EGFR mutations are detected comparably in citologic and surgical pathology specimens of specimens of nonsmall cell lung cancer. Cancer 2009; 117(1):67-72.

Solomon SB, Zakowski MF, Pao W, Thornton RH, Ladanyi M, Kris MG et al. Core needle lung biopsy specimens: adequacy for EGFR and KRAS mutational analysis. AJR Am J Roentgenol 2010; 194(1):266-9.

Taylor BS, Ladanyi M. Clinical cancer genomic: how soon is now? J Pathol 2011; 223(2):318- 26.

Thérialt C, Brousset P. PCR analysis of immunoglobulin heavy chain (IgH) and TCR-y chain gene rearrangements in the diagnosis of lymphoproliferative disorders. Mod Pathol 2000; 13:(12)1269-79.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Societt/European Respiratory Society International Multidiscplinary Classification os Lung Adenocarcinoma. J Thoracic Oncology 2011; 6(2):244-85.

World Health Organization (WHO). USCAP 2012 companion meeting, Vancouver, Canada. Lung cancer molecular testing.
Histological typing of lung tumors. 3. ed. Geneva: WHO, 1999.

World Health Organization (WHO). Histological typing of lung tumors. 4. ed. Geneva: WHO, 2004.

Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer: geographical distribuition and secular trends. J Thoracic Oncol 2008; 3(8):819-31.

CAPÍTULO 39

RIM CARCINOMA DA PELVE RENAL E URETER

Alexandre Rolim da Paz

Códigos de topografia

C65 Neoplasia maligna da pelve renal
C66 Neoplasia maligna dos ureteres

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

Nota: Na identificação do paciente, além dos dados relativos a idade, cor, sexo e número de prontuário, deve constar a lateralidade da amostra, bem como um sumário clínico detalhado. História de procedimentos urinários prévios ou tratamentos anteriores, como radioterapia e quimioterapia, devem estar consignados ao resumo clínico. Neoplasias prévias devem ser relatadas minuciosamente, incluindo localização, tipo e grau histológicos, além de afecções não neoplásicas que possam interferir na interpretação histológica das lesões, como nefro/ureterolitíase e infecções urinárias. Alguns grupos populacionais têm maior risco de desenvolver tumores uroteliais do trato urinário superior: trabalhadores expostos a corantes à base de anilina, usuários abusivos de analgésicos e habitantes de certas áreas geográficas, como os Bálcãs, onde há nefropatia endêmica. Os carcinomas uroteliais do trato urinário superior também estão presentes na síndrome do câncer colorretal hereditário não associado à polipose ([HNPCC] síndrome de Lynch II).

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Nefroureterectomia radical
- ☐ Nefroureterectomia parcial
- ☐ Ureterectomia segmentar
- ☐ Biópsia
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não determinado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Integridade da amostra

- ☐ Íntegra
- ☐ Seccionada
- ☐ Fragmentada

IV.2 Fixação da amostra

- ☐ Formalina tamponada
- ☐ Formalina não tamponada
- ☐ Álcool
- ☐ A fresco
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinada

IV.3 Aspecto macroscópico

- ☐ Papilífero
- ☐ Polipoide
- ☐ Nodular
- ☐ Ulcerado
- ☐ Infiltrativo
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não determinado

IV.4 Tamanho da lesão

- ☐ ___ x ___ x ___ cm
- ☐ Não pode ser determinado

IV.5 Extensão da lesão

- ☐ Restrita à pelve renal
- ☐ Restrita ao ureter
- ☐ Compromete a pelve renal e o ureter
- ☐ Compromete o seio/hilo renal
- ☐ Infiltra o parênquima renal
- ☐ Infiltra o tecido adiposo perirrenal/periureteral
- ☐ Invade órgão adjacente
- ☐ Não pode ser determinada

IV.6 Procedimento macroscópico

IV.6.1 Biópsias por agulha ou ressecção endoscópica

Toda a amostra deve ser submetida à avaliação histopatológica.

IV.6.2 Nefroureterectomia

Medir e pesar o espécime, identificar o coto ureteral e vasos do hilo renal, e dissecar o tecido adiposo perirrenal à procura de linfonodos. Seccionar longitudinalmente o espécime por meio do hilo renal, identificar a lesão e fixar em formalina tamponada por 12 a 24 horas. Em seguida, retirar amostras para documentar a relação do tumor com a (A) profundidade de invasão no córion/muscular própria, (B) infiltração do parênquima renal adjacente, (C) pelve renal/ureter não tumoral, (D) hilo renal com vasos e tecido adiposo peripélvico/periureteral, (E) margem cirúrgica ureteral e/ou manguito vesical *("Cuff"* vesical – margens de mucosa e de partes moles) e (F) margem cirúrgica de partes moles periureteral/perirrenal (Figura 1).

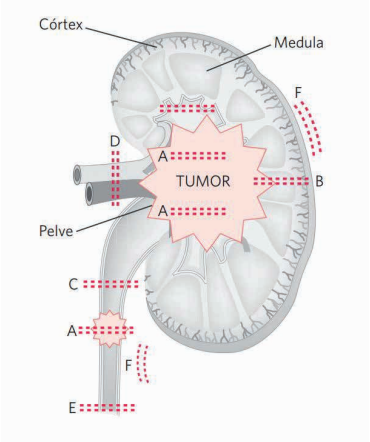


Figura 1 Nefroureterectomia

IV.6.3 Ureterectomia segmentar

Procedimento utilizado para casos selecionados de tumores situados nos terços proximal ou médio do ureter. O comprimento e o diâmetro do segmento ureteral devem ser anotados, e a superfície externa marcada por tinta nanquim. Seccionar longitudinalmente o segmento e registrar as alterações macroscópicas na mucosa. Secções devem ser obtidas de: (A) lesão, para demonstrar a profundidade de invasão; (B) lesão + mucosa adjacente; (C) ao menos uma secção da mucosa aparentemente normal; (D) margem distal; e (E) margem proximal (Figura 2).

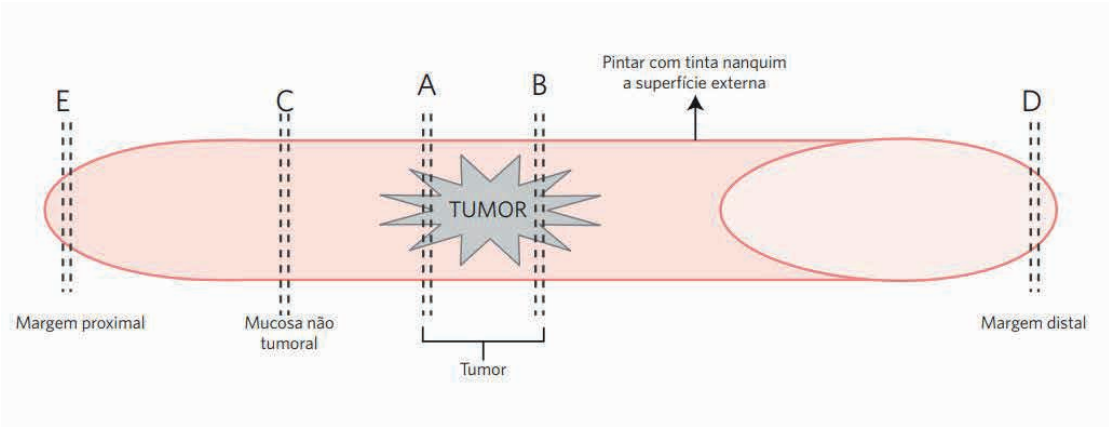


Figura 2 Ureterectomia segmentar.

Nota 1: Anatomia da pelve renal/ureter: o lúmen da pelve renal/ureter está revestido por urotélio (também chamado epitélio de transição), que repousa em uma membrana basal situada sobre lâmina própria constituída por tecido conectivo frouxo altamente vascularizado. Diferentemente do observado na bexiga e no ureter, a lâmina própria está ausente abaixo do urotélio que reveste a papila renal na pelve e ao longo dos cálices menores. O urotélio é constituído por três a cinco camadas de células na pelve e quatro a sete camadas de células no ureter. A pelve e o ureter têm uma
parede contínua muscular que se origina nos fórnices dos cálices menores como pequenos fascículos de células musculares lisas entrelaçadas. A muscular própria não está dividida em camadas distintas, externa e interna. Próximo à bexiga, o ureter adquire uma bainha externa do músculo detrusor e os fascículos musculares se orientam longitudinalmente. As fibras longitudinais continuam através da parede da bexiga e alcançam a submucosa, na qual se espalham sobre o orifício ureteral e contribuem para a formação do trígono vesical. Essas fibras terminam próximo do colo da bexiga na mulher e no verumontanum no homem.

Nota 2: Aspectos macroscópicos dos tumores de pelve renal/ureter: geralmente são lesões papilíferas, friáveis, que devem ser fixadas antes de retirados os fragmentos para microscopia. Tumores papilíferos grandes frequentemente causam oclusão do ureter e consequente hidronefrose. Alguns tumores da pelve renal infiltram o tecido subjacente ou o parênquima renal de forma compressiva, com bordos rombos e sem infiltração evidente à macroscopia, ou exibem aparência macroscópica de massas esquirrosas invadindo o parênquima renal e com pouca evidência de origem na mucosa da pelve renal. Nestes casos, a representação extensa da lesão e do tecido renal adjacente é recomendada, bem como métodos auxiliares como imuno-histoquímica para comprovar a origem na pelve renal.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

- ☐ Carcinoma urotelial papilífero, não invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial papilífero, invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial "in situ"
- ☐ Carcinoma urotelial invasivo
- ☐ Carcinoma urotelial, variante em ninhos ("nested type")
- ☐ Carcinoma urotelial, variante microcística
- ☐ Carcinoma urotelial, variante micropapilífera
- ☐ Carcinoma urotelial, variante sarcomatoide
- ☐ Carcinoma urotelial, variante de células claras
- ☐ Carcinoma urotelial, variante linfoepitelioma-símile
- ☐ Carcinoma urotelial, variante plasmocitoide/difusa/células em "anel-de-sinete"
- ☐ Carcinoma urotelial, variante pouco diferenciada
- ☐ Carcinoma urotelial, variante de células ricas em lipídeo
- ☐ Carcinoma urotelial, variante de células gigantes
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação escamosa (___% do componente escamoso)
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação glandular (___% do componente glandular)
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação trofoblástica (___% do componente trofoblástico)
- ☐ Carcinoma urotelial com diferenciação Mülleriana (___% do componente Mülleriano)
- ☐ Carcinoma de células escamosas
  - ☐ SOE
  - ☐ Verrucoso
  - ☐ Carcinoma de células escamosas "in situ"
- ☐ Adenocarcinoma
  - ☐ SOE
  - ☐ Tipo entérico
  - ☐ Tipo mucinoso
  - ☐ Misto
  - ☐ Adenocarcinoma "in situ"
- ☐ Tumores neuroendócrinos
  - ☐ Carcinoma de pequenas células
  - ☐ Carcinoma de grandes células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino bem diferenciado
- ☐ Tumores do tipo Mülleriano
  - ☐ Carcinoma de células claras
  - ☐ Carcinoma ednometrioide
- ☐ Carcinoma indiferenciado (especificar) _____
- ☐ Carcinoma metastático
- ☐ Outros tipos histológicos

V.3 Grau histológico (OMS/ISUP)

- ☐ Carcinoma urotelial
- ☐ Alto grau
- ☐ Baixo grau
- ☐ Carcinoma de células escamosas / adenocarcinoma
  - ☐ Bem diferenciado (G1)
  - ☐ Moderadamente diferenciado (G2)
  - ☐ Pouco diferenciado (G3)
- ☐ Outro carcinoma (especificar) _____
  - ☐ Baixo grau
  - ☐ Alto grau
- ☐ Não aplicável
- ☐ Não pode ser determinado

V.4 Extensão neoplásica

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Sem evidências de tumor primário
- ☐ Carcinoma papilífero não invasivo
- ☐ Carcinoma "in situ" (plano)
- ☐ O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (lâmina própria)
  - ☐ Há representação histológica da camada muscular própria
  - ☐ Não há representação histológica da camada muscular própria
  - ☐ A representação da camada muscular própria não pode ser determinada
- ☐ Infiltração da camada muscular própria indefinida
- ☐ O tumor infiltra a camada muscular própria
- ☐ O tumor infiltra além da camada muscular própria
  - ☐ Infiltra o tecido adiposo peripélvico ou o parênquima renal (neoplasia da pelve renal)
  - ☐ Infiltra o tecido adiposo periureteral (neoplasia ureteral)
- ☐ O tumor infiltra órgãos adjacentes ou através do rim em direção ao tecido adiposo perirrenal

V.5 Invasão neoplásica angiolinfática

- ☐ Presente
- ☐ Não detectada
- ☐ Não pode ser determinada

V.6 Margem(ns) cirúrgica(s)

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Comprometida(s) por carcinoma invasivo
  - ☐ Margem ureteral proximal
  - ☐ Margem ureteral distal
  - ☐ Margem radial (periureteral/perirrenal)
- ☐ Comprometida(s) por carcinoma "in situ"/carcinoma urotelial de alto grau não invasivo
  - ☐ Margem ureteral proximal
  - ☐ Margem ureteral distal
  - ☐ Margem radial (periureteral/perirrenal)
- ☐ Livre(s) de comprometimento por carcinoma invasivo/carcinoma "in situ"/carcinoma urotelial de alto grau não invasivo

V.7 Lesões epiteliais associadas

- ☐ Não detectadas
- ☐ Displasia urotelial
- ☐ Papiloma urotelial
- ☐ Papiloma urotelial do tipo invertido
- ☐ Neoplasia urotelial papilífera de baixo potencial de malignidade
- ☐ Não podem ser determinadas

V.8 Achados anatomopatológicos no tecido renal não neoplásico

- ☐ Tecido renal insuficiente
- ☐ Alterações morfológicas significativas (especificar) _____

V.9 Linfonodos regionais

- ☐ Número de linfonodos encontrados
- ☐ Número de linfonodos comprometidos pela neoplasia
  - ☐ Tamanho do maior foco metastático
  - ☐ Tamanho do maior linfonodo comprometido pela neoplasia
- ☐ Extensão neoplásica extranodal
  - ☐ Presente
  - ☐ Ausente
  - ☐ Não pode ser determinada

VI. Diagnóstico final (exemplo)

VI.1 Produto de nefroureterectomia direita

Carcinoma urotelial de alto grau da pelve renal. Tamanho: 4,5 cm. Presença de infiltração neoplásica da camada muscular própria da pelve. Ausência de infiltração neoplásica do tecido renal subjacente. Invasão neoplásica angiolinfática: não detectada. Hilo e seio renal livres de comprometimento neoplásico. Presença de extensão neoplásica ao segmento ureteral, sem infiltração do córion subjacente. Margens cirúrgicas ureteral e perirrenal livres de comprometimento neoplásico. Margem cirúrgica radial (circunferencial) livre de comprometimento neoplásico. Linfonodo do tecido adiposo perirrenal sem evidências de comprometimento neoplásico. Estadiamento patológico (TNM): pT2 pN0.

VI.2 Biópsia/ressecção endoscópica

Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau. Ausência de infiltração neoplásica do córion. Ausência de representação histológica da camada muscular própria. Estadiamento patológico: pTa.

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento patológico (pTNM, AJCC 8ª edição) dos tumores da pelve renal/ureter.

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser determinado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTa – Carcinoma papilífero não invasivo
- ☐ pTis – Carcinoma in situ (plano)
- ☐ pT1 – O tumor infiltra o tecido conectivo subepitelial (lâmina própria)
- ☐ pT2 – O tumor infiltra a camada muscular própria
- ☐ pT3 – O tumor infiltra além da camada muscular no tecido adiposo peripélvico ou no parênquima renal (tumor da pelve renal) ou no tecido adiposo periureteral (tumores do ureter)
- ☐ pT4 – O tumor infiltra órgãos adjacentes ou através do rim em direção ao tecido adiposo perirrenal (tumores renais)

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não podem ser determinados
- ☐ pN0 – Sem metástase linfonodal
- ☐ pN1 – Metástase menor ou igual a 2 cm no maior diâmetro em linfonodo regional único
- ☐ pN2 – Metástase maior do que 2 cm no maior diâmetro em linfonodo regional único; ou metátastes em múltiplos linfonodos regionais
- ☐ Linfonodos ausentes

pM – Metástases a distância

- ☐ Não se aplica
- ☐ pM1 – Metástase presente

Especificar topografia _____

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Epidemiologia e tipos histológicos do carcinoma da pelve renal/ureter

Os tumores da pelve renal são duas vezes mais comuns do que os ureterais. Os tumores primários da pelve renal representam cerca de 7% de todos os tumores renais. A maioria (mais de 95% dos casos) dos carcinomas da pelve renal e ureter é de origem urotelial. Cerca de 2 a 4% dos casos são bilaterais. A multifocalidade é relativamente frequente, sendo detectada em 21 a 47% dos pacientes com carcinomas uroteliais da pelve renal. Cerca de 50% dos pacientes com tumores do trato urinário podem ter associado um carcinoma urotelial de bexiga. A mucosa adjacente aos tumores invasivos pélvico/ureteral está alterada por displasia ou carcinoma "in situ" em até 90% dos casos.

A localização mais comum dos tumores ureterais é no segmento distal e, por causa da alta recorrência dessas neoplasias no segmento distal ao tumor ressecado (15 a 20%), a nefroureterectomia com ressecção de um manguito (cuff) vesical é considerada a cirurgia de escolha. O carcinoma urotelial é um tumor heterogêneo com grande propensão a subtipos histológicos distintos e diferenciação divergente, com aspectos morfológicos característicos. Essas variantes têm significado clínico em diversos níveis: (1) diagnóstico, na medida em que a identificação correta de determinada variante morfológica for essencial para evitar interpretações errôneas, principalmente com lesões benignas e tumores metastáticos; (2) prognóstico, para estratificação de risco do paciente; (3) terapêutica, em que o diagnóstico de uma variante em particular pode estar associado com a introdução de uma terapia diferente da utilizada para os carcinomas uroteliais convencionais.

Uma variedade de padrões arquiteturais não usuais, como os tipos em ninho, invertido e microcístico, podem ser confundidos com processos reativos ou tumores benignos. Outros, como as variantes plasmocitoide, micropapilar e de células discoesivas, podem simular tumores metastáticos.

Duas regras gerais devem estar sempre presentes ao se avaliar uma variante histológica de carcinoma urotelial: primeiramente, deve-se deixar consignado ao laudo anatomopatológico esse achado, pois as metástases decorrentes podem exibir apenas esse fenótipo não usual, o que facilita a correlação com o tumor primário; segundo, quanto mais o tumor se afasta do aspecto urotelial usual, mais se aproxima de uma neoplasia metastática ou infiltrando secundariamente a bexiga. Em geral, os carcinomas uroteliais com aspectos morfológicos não usuais têm pior prognóstico
do que os carcinomas uroteliais convencionais. A variante plasmocitoide tem com frequência expressão imuno-histoquímica positiva para CD138, o que dificulta ainda mais o diagnóstico diferencial com plasmocitoma.

VIII.2 Classificação e graduação histológica das neoplasias uroteliais

Em razão do frequente padrão papilífero e friável das neoplasias, que as tornam muito propensas à fragmentação e ao deslocamento de blocos tumorais, recomenda-se adequada fixação do material antes do processamento macroscópico. Isso permite melhor acurácia na classificação e no estadiamento dos tumores. A graduação histológica é semelhante à utilizada para os tumores vesicais. Utiliza-se a classificação 2016 da Organização Mundial de Saúde (OMS):

Tumores UroteliaisCarcinoma urotelial invasivo

Tipo em ninhos

Microcístico

Micropapilífero

Linfoepitelioma-símile

Plasmacitoide/"anel-de-sinete"/difuso

Sarcomatoide

Células gigantes

Pouco diferenciado

Lesões uroteliais não invasivas

Carcinoma urotelial "in situ"

Carcinoma urotelial papilífero não-invasivo, baixo grau

Carcinoma urotelial papilífero não-invasivo, alto grau

Neoplasia urotelial papilífera de potencial maligno incerto

Papiloma urotelial

Papiloma urotelial invertido

Proliferação urotelial de potencial maligno incerto

Displasia urotelial

Neoplasias de células escamosas

Carcinoma de células escamosas (puro)

Carcinoma verrucoso

Papiloma de células escamosas

Neoplasias glandulares

Adenocarcinoma, SOE

Entérico

Mucinoso

Misto

Adenoma viloso

Tumores do tipo Mülleriano

Carcinoma de células claras

Carcinoma endometrioide

Tumores Neuroendócrinos

Carcinoma de pequenas células

Carcinoma de grandes células

Tumor neuroendocrine bem diferenciado

Paraganglioma

VIII.3 Estadiamento

O fator prognóstico mais importante para o carcinoma da pelve renal/ureter é o estadiamento e a profundidade da invasão neoplásica. Outros fatores incluem grau histológico, margens cirúrgicas, invasão angiolinfática, idade e tipo de tratamento, bem como a presença e a gravidade da neoplasia urotelial associada.

IX. Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017

Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. J Urol 2007; 177:1715-20.
Chang A, Amin A, Gabrielson E, Illei P, Roden RB, Sharma R et al. Utility of Gata3 immunohistochemistry in differentiating urothelial carcinoma from prostate adenocarcinoma and squamous cell carcinomas of the uterine cervix, anus and lung. Am J Surg Pathol 2012; 36:1472-6.

Delahunt B, Amin MB, Hofstader F et al. Tumours of the renal pelvis and ureter. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds.). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC; 2004.

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

Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK; The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998; 22:1435-48.

Gupta R, Paner GP, Amin MB. Neoplasms of the upper urinary tract: a review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. Adv Anat Pathol 2008; 15:127-39.

Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E et al.; The Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009; 115:1224-33.

Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016.

Mork M, Hubosky SG, Rouprêt M, et al. Lynch syndrome: a primer for urologists and panel recommendations. *J Urol.* 2015;194(1):21-29.

Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol 2004; 28:1545-52.

Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, Michal M, Suster S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis : clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. Mod Pathol 2006; 19:494-503.

Reuter VE. Urinary bladder, ureter, and renal pelvis. In: Mills SE (ed.). Histology for pathologists. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 update. *Eur Urol*. 2015;68(5):868-879.

CAPÍTULO 40

RIM NEOPLASIAS – CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

Isabela Werneck da Cunha

Código de topografia

C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

1. **Identificação e resumo clínico**
2. **Procedimento**

- ☐ Nefrectomia radical
- ☐ Nefrectomia parcial
- ☐ Enucleação tumoral
- ☐ Biópsia
- ☐ Incisional, agulha
- ☐ Incisional, cunha
- ☐ Outro (especificar) _____

III. Exame macroscópico da peça cirúrgica

III.1 Lateralidade do espécime

- ☐ Direito
- ☐ Esquerdo
- ☐ Não especificado

III.2 Localização do tumor no rim

- ☐ Polo superior
- ☐ Polo inferior
- ☐ Porção mediana
- ☐ Multifocal
- ☐ Enucleação
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não especificado

III.3 Extensão macroscópica

- ☐ Limitada ao rim
- ☐ Gordura do seio renal
- ☐ Pelve renal
- ☐ Gordura perirrenal
- ☐ Veia renal
- ☐ Suprarrenal
- ☐ Contiguidade (pT4)
- ☐ Descontínuo (M1)
- ☐ Órgãos adjacentes (especificar) _____

III.4 Focalidade tumoral

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal

III.5 Dimensões (do maior tumor, se múltiplo)

(____ x ____ x ____ cm)

III.6 Tumor confinado ao rim

- ☐ Sim
- ☐ Não

III.7 Extensão perinefrética (fáscia de Gerota)

- ☐ Sim
- ☐ Não

1. Processamento macroscópico

IV.1 Nefrectomia radical

1. Um fragmento a cada centímetro do tumor
   b. Transição tumor-parênquima normal
   c. Transição tumor-seio renal ou pelve
   d. Transição tumor/gordura extrarenal (se presente)
2. Vasos do hilo renal
3. Artéria
   ii. Veia
   iii. Trombo tumoral + margem cirúrgica
4. Ureter
   f. Linfonodos do hilo renal
5. **Exame microscópico**

V.1 Tipo histológico

1. **Carcinoma de células renais**

- ☐ Células claras
- ☐ Neoplasia cística multilocular de células caras de baixo potencial de malignidade
- ☐ Carcinoma de células claras (túbulo) papilífero
- ☐ Papilífero
- ☐ Tipo I
- ☐ Tipo II
- ☐ Cromófobo

- ☐ Ductos coletores
- ☐ Medular
- ☐ Translocação Xp11.2 e fusões do gene TFE3/TFEB
- ☐ Carcinoma de células fusiformes e tubular mucinoso
- ☐ Tubulocístico
- ☐ Associado à doença renal cística adquirida
- ☐ Associado à Sindrome de Leiomiomatose hereditária (HLRCC) ou deficiência de fumarato hidratase (FH)
- ☐ Associado à deficiência de SDH
- ☐ Inclassificável
- ☐ Outros (especificar) _____

1. **Outras neoplasia(especificar)**

- ☐ Oncocitoma
- ☐ Angiomiolipoma
- ☐ Adenoma metanéfrico
- ☐ (Outros) _____

V.2 Áreas de diferenciação sarcomatosa

- ☐ Sim*
- ☐ Não

***Nota:** Especificar porcentagem do padrão sarcomatoide _____ %

V.3 Áreas de diferenciação rabdóide

- ☐ Sim*
- ☐ Não

***Nota:** Especificar porcentagem do padrão rabdóide _____ %

V.4 Grau nuclear/Nucleolar (WHO/ISUP)

- ☐ G1 – Nucléolo ausente ou imperceptível e basofílico ao aumento de 400x
- ☐ G2 – Nucléolo visível ao aumento de 400x mas não visível ao aumento de 100x
- ☐ G3 – Nucléolo presente ao aumento de 100x
- ☐ G4 – Núcleo bizarros com extenso pleomorfismo, e/ou diferenciaçãoo sarcomatóide ou Rabdóide

Achados patológicos adicionais

V.5.1 Necrose tumoral (qualquer quantidade)

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.5.2 Invasão da cápsula e gordura perirrenal

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.5.3 Invasão de gordura do seio renal

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.5.4 Padrão de crescimento tumoral

- ☐ Expansivo
- ☐ Infiltrativo

V.5.5 Margens cirúrgicas

- ☐ Livres
- ☐ Comprometidas (p. ex., fáscia de Gerota, veia renal, margem ureteral, etc.) (especificar) _____

V.5.6 Êmbolos neoplásicos na microvasculatura tumoral

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.5.7 Trombo tumoral na veia renal

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.5.8 Trombo tumoral na veia cava

- ☐ Sim
- ☐ Não

V.5.9 Suprarrenal

- ☐ Não identificada
- ☐ Sem anormalidades
- ☐ Extensão direta do tumor (T4)
- ☐ Neoplasia metastática (M1)
- ☐ Outras alterações (especificar) _____

V.5.10 Linfonodos hilares ou enviados em separado

- ☐ Total de linfonodos enviados: _____
- ☐ Metástase presente: _____ (número)
- ☐ Livres de neoplasia: _____ (número)

V.6 Achados patológicos no parênquima renal não neoplásico

- ☐ Tecido insuficiente (espécime de nefrectomia parcial com < 5 mm de tecido não neoplásico adjacente)
- ☐ Alterações patológicas significativas
- ☐ Nenhuma identificada
- ☐ Doença glomerular (especificar tipo) _____
- ☐ Doença tubulointersticial (especificar tipo) _____
- ☐ Doença vascular (especificar tipo) _____
- ☐ Outra (especificar) _____

V.7 Outras lesões

- ☐ Cisto(s) (especificar tipo)
- ☐ Adenoma papilar
- ☐ Outro (especificar) _____

1. **Diagnóstico final (exemplo)**

Produto de nefrectomia radical esquerda:

*** Carcinoma de células renais do tipo células claras, grau nuclear (Fuhrman/ISUP) 3.**

- ☐ Tamanho da neoplasia: 10X 6,0 X 5,0 cm.
- ☐ Diferenciação sarcomatóide: ausente
- ☐ Diferenciação rabdóide presente em 5% da neoplasia.
- ☐ Necrose presente em 30% da neoplasia
- ☐ Infiltração de seio renal: presente
- ☐ Infiltração da gordura perirrenal: ausente

- ☐ Invasão vascular: não detectada
- ☐ Vasos do hilo renal: Ausência de invasão tumoral
- ☐ Ureter: Ausência de neoplasia.

- ☐ Parênquima não neoplásico: atrofia tubular focal

- ☐ Linfonodos do hilo renal: Ausência de neoplasia em dois linfonodos examinados (0/2).

- ☐ Suprarrenal esquerda: Ausência de alterações relevantes. Ausência de invasão tumoral.
- ☐ Estadiamento TNM (2010): pT3aN0.

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento patológico (pTNM) (8ª edição 2017)

Descritores do TNM (apenas se aplicável)

- ☐ m (tumores primários múltiplos)
- ☐ r (recorrência)
- ☐ y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor medindo 7 cm ou menos de diâmetro, limitado ao rim
- ☐ pT1a – Tumor medindo 4 cm ou menos de diâmetro, limitado ao rim
- ☐ pT1b – Tumor medindo mais de 4 cm, mas não mais do que 7 cm de diâmetro, limitado ao rim
- ☐ pT2 – Tumor medindo mais do que 7 cm, limitado ao rim
- ☐ pT2a – Tumor medindo mais do que 7 cm, mas menor ou igual a 10 cm de diâmetro, limitado ao rim
- ☐ pT2b – Tumor medindo mais do que 10 cm, limitado ao rim
- ☐ pT3 – Tumor se estende às veias principais ou ao tecido perinéfrico, mas não à glândula suprarrenal ipsilateral ou além da fáscia de Gerota
- ☐ pT3a – O tumor se estende macroscopicamente à veia renal ou a seus ramos segmentares, ou o tumor invade a gordura perirrenal ou do seio renal, mas não se estende além da fáscia de Gerota
- ☐ pT3b – O tumor se estende macroscopicamente à veia cava abaixo do diafragma
- ☐ pT3c – O tumor se estende macroscopicamente à veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
- ☐ pT4 – O tumor se estende além da fáscia de Gerota (incluindo extensão contígua à glândula suprarrenal ipsilateral)

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase(s) em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Sem metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástases a distância

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Exame macroscópico

Muita atenção deve ser dada ao exame macroscópico dos espécimes renais. É importante amostrar com cuidado a extensão tumoral para a gordura perirrenal e a fáscia de Gerota, que são importantes determinantes do estadiamento. Ressaltando que o crescimento tumoral por expansão à gordura renal (crescimento exofítico), não caracteriza invasão, apenas o padrão infiltrativo, (em blocos descoesos) caracteriza infiltração da gordura perirrenal. A invasão do seio renal é um fenômeno frequente, quase a totalidade dos tumores maiores do que 7 cm tem essa característica e a invasão dessa região define um carcinoma pT3a. Tem implicação prognóstica importante, pois facilita a disseminação neoplásica, em razão da rica vascularização, e prevê o comportamento mais agressivo, maior até que o envolvimento da gordura perirrenal (Thompson et al., 2005). É fundamental a sua descrição na macroscopia, assim como sua amostragem. Outro detalhe importante é o comprometimento suprarrenal pela neoplasia. Enquanto a extensão direta caracteriza um tumor pT4, um nódulo tumoral sem continuidade com o rim é estadiado pM1.

As margens ureterais e vasculares, assim como a cápsula renal, a gordura perirrenal e a fáscia de Gerota, devem ser representadas para avaliação histológica.

Nos espécimes de nefrectomia parcial ou enucleação de tumores renais, as margens devem ser pintadas com tinta nanquim e a gordura perirrenal, que eventualmente acompanha o espécime, deve ser representada para análise histológica.

VIII.2 Classificação dos carcinomas de células renais

À última classificação dos carcinomas de células renais foi publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2014.

Apesar de o carcinoma de células claras continuar sendo o tipo mais comum, o reconhecimento dos outros tipos é importante tanto do ponto de vista prognóstico quanto de tratamento. O desenvolvimento de drogas-alvo moleculares e mais recentemente da imunonoterapia, mudou o tratamento dos carcinomas renais e, dependendo das alterações moleculares, elas serão mais ou menos eficientes. Além disto, o reconhecimento de novos tumores relacionados à sindromes hereditárias (ex. HLRCC, SDH) é de extrema importância para melhor acompanhamento do paciente e seu familiares.

A graduação histológica hoje, deve ser aplicada a apenas alguns carcinomas como carcinomas de células claras e papilares. Alguns tumores como por exemplo os carcinomas cromófobos, medulares, ductos coletores, translocações, etc., não devem ser graduados.

O padrão sarcomatoso e/ou rabdóide pode estar presente em qualquer das variantes e representa importante indicador prognóstico desfavorável. Assim, recomenda-se a representação generosa dos tumores com inclusão de áreas branco-acinzentadas do tipo "carne de peixe" para identificação dessas áreas de indiferenciação (Shuch et al., 2012).

O diferencial entre carcinoma urotelial e carcinoma de células renais ocorrerá ocasionalmente, principalmente em material de biópsia por agulha – prática cada vez mais frequente nos tumores de rim, por causa da implementação de tratamentos minimamente invasivos, e até mesmo vigilância ativa. Esse diagnóstico é importante, pois, o tratamento dos carcinomas uroteliais é bastante diferente do dos carcinomas de células renais.

A imuno-histoquímica ajuda muito no diagnóstico entre os diferentes tipos de neoplasias renais, sendo que para alguns tumores o diagnóstico imuno-histoquímico é mandatório como para o diagnóstico de carcinomas relacionados a deficiência de fumarato hifratase (FH/HLRCC), por exemplo

A Tabela 1 ilustra o perfil imuno-histoquímico que auxilia no diagnóstico diferencial entre os diversos tipos de tumores renais.

Tabela 1 Perfil imuno-histoquímico das neoplasias renais mais comuns.

Neoplasia / Anticorpo	Células claras	Papilífero	Ca (túbulo) pap de cels claras	Translocação família MiT	Cromófobo	Oncocitoma	HLRCC	Ducto coletor	Medular
Pax 8	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos
CAIX	pos	neg	pos (cup shape)	pos/neg	neg	neg	neg	neg	neg
CK7	neg	pos	pos	neg	pos (difuso)	pos (focal)	neg	pos/neg	neg
Racemase	neg/pos	pos	neg	pos	neg/pos	neg/pos	NA	neg	neg
CD117	neg	neg	neg	pos/neg	pos	pos	NA	NA	neg
TFE3	neg	neg	neg	pos	neg	neg	neg	neg	neg
GATA3	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
INI1	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg
OCT4	neg	neg	pos	neg	neg	neg	neg	neg	pos/neg
HMB45	neg	neg	neg	pos/neg	neg	neg	neg	neg	neg
FH	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	pos	pos

Obs: Os dados da tabela refletem a maioria dos casos e portanto não podem ser considerados como definitivos uma vez que expressões aberrantes podem ocorrer em qualquer neoplasia.

Bibliografia

Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1490-504. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb. PubMed PMID: 24025520.

Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. Eur Urol. 2018 Apr;73(4):560-569. doi: 10.1016/j.eururo.2017.12.018. Epub 2018 Jan 9. Review. PubMed PMID: 29325693.

Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. Am J Surg Pathol. 2014 Aug;38(8):e35-49. doi: 10.1097/PAS.0000000000000258. PubMed PMID: 25025368.

Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P; ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1469-89. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1. PubMed PMID: 24025519.

Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, Samaratunga H, Tamboli P, Delahunt B, Egevad L, Montironi R, Srigley JR; members of the ISUP Renal Tumor Panel. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. Am J Surg Pathol. 2013 Oct;37(10):1505-17. doi:10.1097/PAS.0b013e31829a85d0. PubMed PMID: 24025521.

Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. World J Urol. 2018 Dec;36(12):1913-1926. doi: 10.1007/s00345-018-2447-8. Epub 2018 Aug 19. Review. PubMed PMID: 30123932; PubMed Central PMCID: PMC6280811.

CAPÍTULO 41

RIM TUMORES DA INFÂNCIA

Maria Cláudia Nogueira Zerbini

Introdução: Com base nos resultados de estudos prévios, o Grupo de estudo dos tumores renais do Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP-RTSG) desenvolveu um novo protocolo de estudo para os tumores renais pediátricos: o UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 (o protocolo UMBRELLA). Esse protocolo é o adotado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE), como protocolo SIOP-RTSG-GBTR 2016. Recomenda-se a leitura das referencias citadas neste capítulo, com especial atenção para aquelas destacadas em negrito. Mais do que nunca, o sucesso terapêutico no tratamento do TW depende do cuidado do patologista em seguir detalhadamente cada item do processamento e diagnóstico desses espécimes. Idealmente, após o diagnóstico pelo patologista local, o material (lâminas e 1 bloco de parafina) deve ser encaminhado **sempre** para o GBTR/SOBOPE o mais breve possível, para revisão patológica central junto a cópia do laudo (ver referência).

Código de topografia

C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal e carcinoma de células renais

I.Identificação

II. Informes clínicos

- ☐ História familiar de tumores (renais) (especificar) _____
- ☐ Paciente portador de síndrome clínica, malformações/outras neoplasias ≈
  - ☐ Beckwith-Wiedemann
  - ☐ da Nefroblastematose familiar de Perlman
  - ☐ de Denys-Drash
  - ☐ Trissomia 18
  - ☐ Neurofibromatose
  - ☐ Síndrome de Bloom
  - ☐ Síndrome EAGR
  - ☐ Outra: Especificar_____

Biópsia prévia a cirurgia

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar tipo)
  - ☐ PAAF___ □ Agulha grossa ___ □ Cunha____
- ☐ Desconhecido

Quimioterapia pré-operatória

- ☐ Sim (especificar) _____(drogas) _____(número de ciclos)
- ☐ Não
- ☐ Desconhecido

Metástases a distância

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____
- ☐ Desconhecido

Procedimento

- ☐ Nefrectomia parcial
- ☐ Nefrectomia radical
- ☐ Nefrectomia parcial bilateral
- ☐ Outro (especificar) _____

Lateralidade

- ☐ Direito
- ☐ Esquerdo
- ☐ Não especificado

Outras informações relevantes (especificar) _____

III. Exame macroscópico/representação histológica

Considerações iniciais importantes no manuseio do espécime de nefrectomia por tumor renal na infância:

1. O material da nefrectomia deve ser remetido intacto ao patologista pelo cirurgião; em hipótese nenhuma deve ser violado. O patologista deve se eximir de fornecer o estadiamento anatomopatológico caso isso ocorra, pois o planejamento terapêutico, no que se refere à radioterapia, baseia-se principalmente no estadiamento anatomopatológico local
2. O espécime deve ser pesado, medido e fotografado
3. Áreas suspeitas de ruptura ou invasão devem ser identificadas e especificadas na requisição pelo cirurgião
4. A cápsula do rim/tumor nunca deve ser retirada
5. Os linfonodos (LN) peri-hilares e perirrenais devem ser pesquisados e representados para exame microscópico de forma identificada
6. A superfície de todo o espécime deve ser pintada e seca antes de abrir a peça. Lembrar que o estadiamento local é crucial para a definição do prognóstico e decisão terapêutica e depende essencialmente desses cuidados iniciais
7. O espécime deve ser aberto por uma incisão longitudinal para revelar o tumor e sua relação com o rim, cápsula renal e seio renal
8. A superfície de corte deve ser fotografada, descrevendo-se o aspecto macroscópico
9. O tumor deve ser medido. Nos espécimes pós-quimioterapia, a extensão da necrose deve ser estimada.
10. O espécime deve ser fixado em formol a 4% tamponado por no máximo 24 a 48 horas. Fatias paralelas adicionais podem ser realizadas no espécime para melhor fixação.
11. A coleta do material para estudo genético deve ser feita pelo patologista, sem prejuízo ao estadiamento anatomopatológico.

III.1 Dimensões do espécime (rim)

Diâmetros ___ x ___ x ___

Peso ____ g

III.2 Localização do tumor nos rins (selecionar todas as opções que se aplicam ao caso)

- ☐ Polo superior
- ☐ Localização mediana
- ☐ Polo inferior
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não especificada

III.3 Focalidade

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal
- ☐ Número de tumores no espécime _____
- ☐ Não avaliável

III.4 Dimensões do tumor

- ☐ Maior diâmetro____ cm
- ☐ Dimensões adicionais ___ x ___ cm
- ☐ Não podem ser determinadas

Para espécimes com tumores múltiplos, especificar o maior diâmetro de cada tumor.

Exemplo:

Maior diâmetro do tumor 2 ____ cm

Maior diâmetro do tumor 3 ____ cm (e assim por diante)

III.5 Extensão macroscópica do tumor

Fáscia de Gerota

- ☐ Intacta
- ☐ Rota
- ☐ Indeterminada
- ☐ Não aferida

Seio renal* (selecionar todas as opções que se aplicam ao caso)

- ☐ Não envolvido pelo tumor
- ☐ Tecidos moles minimamente envolvidos pelo tumor
- ☐ Tecidos moles do seio extensamente envolvido
- ☐ Envolvimento das estruturas vasculares do seio renal (vasos linfáticos e/ou sanguíneos)

*SR: o seio renal é aquela área no hilo renal que contem a pelve renal, os vasos hilares e a gordura; nessa região a córtex renal não é revestida por cápsula. O SR estende-se da região hilar para o interior do rim.

Veia renal

- ☐ Invasão presente
- ☐ Invasão não identificada
- ☐ Indeterminada
- ☐ Não avaliável

Envolvimento de órgão adjacente

- ☐ Extensão do tumor a órgão adjacente presente (especificar o órgão) _____
- ☐ Extensão do tumor a órgão adjacente não identificada
- ☐ Indeterminada
- ☐ Não avaliável

III.6 Representação histológica

1. Mapear a fatia mais representativa da neoplasia e suas relações com o parênquima renal, seio renal e cápsula – representar cortes designados de acordo com o desenho/identificação com documentação fotográfica que deve constar no laudo e ser detalhadamente descrita no relatório AP; a foto com as designações deve, sempre que possível, integrar o laudo. (Figura 1)
2. A cápsula da nefrectomia nunca deve ser retirada, pois a invasão do tumor e a transposição capsular são critérios para o estadiamento; além disso, os restos nefrogênicos são frequentemente sub capsulares em localização
3. Representar designadamente de maneira exaustiva as áreas de possível extensão extra renal ou áreas suspeitas de margens comprometidas, assim como qualquer área "diferente" ao exame macroscópico.
4. Interface rim/tumor
5. Interface tumor/seio renal.
6. Nos tumores multicêntricos, representar cada nódulo.
7. Rim não neoplásico: pelo menos um fragmento ou qualquer área suspeita de resto nefrogênico (RN) (em geral áreas mais pálidas do que o parênquima usual; mais de 30-40% dos espécimes de nefrectomia por TW contem RN))
8. Margens: gordura hilar (margem do seio renal), artéria renal, veia renal, ureter
9. Glândula suprarrenal – se presente
10. Linfonodos – todos, designados.
11. Gordura – se for enviada separadamente incluir na totalidade
12. Outros (especificar) _____
13. **A coleta de material para estudo genético** deve ser realizada sempre que possível, segundo orientação estabelecida pelo protocolo do GBTR/SIOP-RTSG, 2016 (ver referencia).

IV. Exame microscópico

IV.1. Critérios histológicos para subtipar o tumor de Wilms nos pacientes tratados com QT pré-operatória segundo protocolo da SIOP-RTSG, 2016 (Quadro 1)

Quadro 1: Critérios histológicos para a subclassificação histológica do TW nos pacientes submetidos a Qt prévia (SIOP-RTSG, 2016)

Tipo histológico do tumor	Alterações induzidas pela Qt* (%)	Características histológicas (% de tumor viável)		
		Blastema	**Epitelio**	**Estroma***
Completamente necrótico*	**100**	**0**	**0**	**0**
Regressivo***	**>66**	**0-100**	**0-100**	**0-100**
Misto	**<66**	**0-65**	**0-65**	**0-65**
Misto	**<66**	**11-65**	**0-89**	**0-89**
Epitelial	**<66**	**0-33**	**66-100**	**0-33**
Estromal	**<66**	**0-33**	**0-33**	**66-100**
Blastematoso	**<66**	**66-100**	**0-33**	**0-33**

*O tipo estromal em geral mostra apenas alterações induzidas pela QT mínimas ou moderadas, pelo fato do tecido estromal ser resistente a Qt.

** Tumor composto somente de alterações regressivas e/ou necróticas causadas pela Qt. A presença de túbulos maturos, estroma e pequenos grupos de blastema é aceita, podendo representar restos nefrogênicas, e não deve ser interpretada como tumor viável. A estimativa de necrose/alterações regressivas é feita macro e microscopicamente.

***Alterações regressivas compreendem uma mistura de necrose, fibrose, estroma fibromixóide contendo macrófagos com conteúdo lipídico (*foam cells*) ou de hemosiderina.

IV.2 Estratificação em grupos de risco com finalidade terapêutica

Atualmente, a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (Sobope), para tratamento de tumor de Wilms (TW), segue o protocolo SIOP 2016 (Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica), que preconiza o tratamento quimioterápico pré-operatório sub classificando os tumores em grupos de risco.

As bases para a estratificação terapêutica levam em consideração a idade do paciente, o tipo do umos, subtipo histológico (grupo de risco histológico) e o estadiamento; nos nefroblastomas associam-se a esses parâmetros a presença de anaplasia, a proporção do componente blastematoso e de necrose/alterações regressivas (Quadro 2). Esse sistema de estratificação só é possível se for examinadao um número adequado de preparados histológicos, segundo i protocolo do estudo UMBRELLA.

Quadro 2 Estratificação prognóstica dos pacientes com tumores renais pediátricos (SIOP-RTSG, 2016).

A. Para casos previamente tratados com Qt

I. Baixo risco

Nefroma mesoblástico

Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado (tratamento cirúrgico apenas)

Nefroblastoma completamente necrótico

II. Risco intermediário

Nefroblastoma estromal

Nefroblastoma misto

Nefroblastoma com anaplasia focal

III. Alto risco

Nefroblastoma blastematoso

Nefroblastoma com anaplasia difusa

Sarcoma de células claras

Tumor rabdoide renal

B. Para nefrectomias primárias (sem Qt prévia)

I. Baixo risco

Nefroma mesoblástico

Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado

II. Risco intermediário

Nefroblastoma não anaplásico e suas variantes

Nefroblastoma com anaplasia focal

III. Alto risco

Nefroblastoma com anaplasia difusa (independente de qualquer outra característica)

Sarcoma de células claras

Tumor rabdoide renal

IV.3 Especificar outros tumores mais raros (ver VI.2)

IV.4. Restos nefrogênicos (RN) (selecionar todas as alternativas que se aplicam ao caso) (no caso de TW)

- ☐ RN não identificados
- ☐ RN presentes
- ☐ RN intralobares
- ☐ RN perilobares
- ☐ Difusos hiperplásicos
- ☐ Multifocais
- ☐ Focais
- ☐ RN inclassificáveis
- ☐ Não avaliáveis

Nota: A ausência de cápsula é um importante critério no caso de dúvida entre RN e TW.

IV.5. Margens

- ☐ Envolvimento não identificado das margens
- ☐ Menor distância entre o tumor e a margem _____ cm
- ☐ Especificar as margens _____
- ☐ Margem envolvida pelo tumor
- ☐ Fáscia de Gerota
- ☐ Margem medial do seio renal
- ☐ Veia renal*
- ☐ Artéria renal
- ☐ Veia cava inferior*
- ☐ Ureter
- ☐ Outra (especificar) _____

* **Notas:** Cuidado deve ser tomado ao se avaliar a margem venosa quando existe trombo no interior do vaso, pois pode haver retração da veia após a exérese do tumor pelo cirurgião com protrusão do trombo, que pode ser erroneamente interpretado como margem da parede venosa comprometida pelo tumor. Sempre discutir com o cirurgião.

Importante: A presença de tumor não viável ou alterações regressivas somente na margem de ressecção não deve ser considerada margem comprometida (estádio III).

IV.6. Linfonodos (LN)*

- ☐ Metástases para linfonodos regionais não identificadas
- ☐ Metástases para linfonodos regionais presentes (especificar local) _____
- ☐ Linfonodos não enviados e não encontrados junto à peça

Número de linfonodos examinados (especificar) _____

Não podem ser determinados (explicar) _____

Número de linfonodos envolvidos (especificar) _____

- ☐ Metástases a distância
- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes (especificar) _____
- ☐ Desconhecida

*A presença de alterações induzidas pela Qt (com ou sem tumor viável) em um linfonodo deve ser interpretada como metástase (estádio III) Metástase não viável é considerada quando macrófagos xantomatosos e/ou outras alterações induzidas pela QT substituem a arquitetura normal do LN.

V. Diagnóstico / tipo histológico

Grupo de risco _____

Estádio anatomopatológico _____ Justificativa _____

Comentários _____

Foto (opcional): designação dos fragmentos representados para exame histológico (enfaticamente recomendada)

Patologista responsável _____CRM _____

VI. Informações adicionais

Os tumores renais constituem 7% dos tumores malignos pediátricos, sendo diagnosticados nos Estados Unidos cerca de 500 novos casos ao ano. Entre eles, os nefroblastomas (tumor de Wilms) correspondem a 85% dos casos, sendo os demais tipos histológicos, como o nefroma mesoblástico (5%), sarcoma de células claras (4%) e o tumor rabdoide (2%), bem menos frequentes.

O nefroblastoma (tumor de Wilms) acomete preferencialmente indivíduos entre 1 e 5 anos de idade. O progresso da poliquimioterapia e a formação de grupos cooperativos nos últimos 40 anos, como o vinculado à International Society of Pediatric Oncology (SIOP) e o National Wilms Tumor Study Group (NWTS), mais recentemente continuado pelo Children's Oncology Group (COG) nos Estados Unidos, e o Grupo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GBTTW), posteriormente GBTR, colaboraram de forma importante para que esse tipo de neoplasia se tornasse um exemplo de sucesso terapêutico. Dessa forma, a sobrevida em 5 anos, que se restringia a 8% no início do século XX, atingiu os 50% em 1960 e 90% no início do século XXI.

A formação dos grupos cooperativos para o estudo dos tumores renais pediátricos visa basicamente a:

1. Centralizar casos de doenças raras contribuindo para um melhor entendimento dessas entidades.
2. Diagnosticar adequadamente e classificar os tumores.
3. Identificar aspectos que se relacionem ao comportamento biológico (marcadores de agressividade).
4. Avaliar as resposta à QT e as margens de ressecção cirúrgicas.
5. Estadiar a neoplasia da forma mais adequada à biologia da doença.
6. Identificar aspectos epidemiológicos dos tumores renais pediátricos.
7. Avaliar as complicações tardias do tratamento nas crianças sobreviventes ao tratamento para o tumor de Wilms.

VI.1 Nefroblastoma – conceitos importantes

VI.1.1 Anaplasia

No TW, a identificação de anaplasia, segundo os critérios citológicos propostos por Beckwith e Palmer, constitui fator prognóstico significativo, categorizando o tumor como de histologia desfavorável. O diagnóstico de anaplasia requer:

1. Hipercromasia nuclear.
2. Cariomegalia significativa, com núcleos pelo menos três vezes maiores que os das células tumorais adjacentes em pelo menos dois diâmetros.
3. Figuras de mitoses multipolares e inequívocas.

A anaplasia correlaciona-se à resposta à quimioterapia, devendo ser classificada como focal ou difusa, utilizando-se os critérios propostos por Faria et al. (1996).

VI.1.1.1 Anaplasia focal

1. Confinada a um ou mais focos bem delimitados dentro do tumor primário.
2. Os focos de anaplasia não devem exceder 15mm.
3. Ausente além da cápsula renal ou em sítios extrarrenais.
4. Se mais de um foco estiver presente no tumor primário e for rodeado por tumor não anaplásico, sem atipia de fundo (*nuclear unrest*).
5. Em pacientes previamente tratados, é confinada a um discreto foco rodeada por tumor necrótico.

VI.1.1.2 Anaplasia difusa

1. Não localizada e/ou além da cápsula renal.
2. Acentuada atipia em outras áreas do tumor (*nuclear unrest*).
3. Não demarcada do tumor não anaplásico.
4. Presente em sítios extra renais, seio renal, êmbolos ou metástases.
5. Presente em uma biópsia randomizada.

VI.1.2 Restos nefrogênicos (RN)

Os restos nefrogênicos (RN) correspondem a áreas de tecido renal embrionário anormalmente persistentes. Eles podem apresentar diferentes evoluções: permanecer quiescentes, involuir, esclerosar, sofrer hiperplasia ou dar origem a neoplasias. Os RN estão presentes em cerca de 30% dos espécimes ressecados com TW. A presença de RN correlaciona-se com risco aumentado de tumor sincrônico ou metacrônico no rim contralateral.

Os RN podem ser classificados em:

- ☐ Perilobares – situados na periferia do lobo renal, apresentando margens bem definidas, compostos por blastema ou túbulos, com estroma escasso ou esclerótico, sendo geralmente múltiplos.
- ☐ Intralobares – situados ao acaso na cortical ou medular, com margens indistintas, dispersos entre os néfrons, compostos de blastema e túbulos, porém com mais estroma do que os perilobares, geralmente únicos e limitados à margem do tumor.
- ☐ Nefroblastematose – presença difusa ou multifocal de RN ou de seus derivados – recomendada QT prolongada.
- ☐ A multicentricidade (tumores múltiplos) observada no espécime da nefrectomia deve ser analisada nesse contexto. Deve-se, portanto, amostrar o rim normal (não tumoral), visando a identificar RN.

A Tabela 3 resume as principais características dos restos nefrogênicos perilobares e intralobares.

Quadro 3. Características dos RN perilobares e intralobares

Característica	RN perilobar	RN intralobar
Local no lobo renal	Periferia	Córtex, medula, seio renal
Margem	Bem demarcada	Pouco demarcada
Relação com néfrons	Néfrons ausentes nos RN	RN dispersos entre os néfrons
Composição	Blastema ou túbulos; estroma escasso ou esclerótico	Túbulos, blastema, cistos; predominância de estroma em geral
Número	Geralmente numerosos	Frequentemente único
Associações	Síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Perlman e hemo-hipertrofia	Síndrome de WAGR, síndrome de Denis-Drash

VI.1.3 Imuno-histoquímica

Lembrar que, no nefroblastoma, o diagnóstico se fundamenta essencialmente na morfologia à hematoxilina-eosina. Do ponto de vista imuno-histoquímico, podem ser citados:

- ☐ WT1:
- ☐ Mais importante marcador, não está presente em todos os nefroblastomas.
- • Pode estar presente em outras neoplasias.
- • Positividade confinada ao núcleo: forte no blastema e epitélio imaturo, e fraca no estroma e epitélio maturo.
- ☐ Outros: vimentina, CD56, CK e desmina (presentes também na forma blastematosa difusa).

VI.1.4 Biomarcadores

Testes moleculares tais como perda de heterozigozidade nos cromossomos 1p e 16q, ganho 1q e perda 11p15 tem sido intensivamente investigados, sem entretanto resultados definitivos.

Embora os estudos anteriores sejam encorajadores, não existe até o momento um biomarcador definitivo que justifique intervenções terapêuticas estabelecida pelos critérios clássicos. O ganho de 1q e o volume de blastema são no momento os dois fortes candidatos a assumir esse papel futuramente.

VI.2 Outras neoplasias

VI.2.1 Nefroma mesoblástico

- ☐ 90% ocorrem antes de 1 ano de idade; muitos são congênitos; predomínio no sexo masculino.
- ☐ O tumor pode envolver os vasos do hilo renal.
- ☐ Importante a ressecção com margens livres.
- ☐ Forma clássica (24% dos casos) – corresponde à fibromatose infantil; média de idade de 3,2 meses.
- ☐ Forma celular (66% dos casos) – corresponde ao fibrossarcoma infantil e tem a t(12;15)(p13;q25) com fusão gênica ETV6/NTRK3 e cópias extras dos cromossomos 11, 8 e 17; média de idade de 4,9 meses.
- ☐ Forma mista (10% dos casos) – características de ambos os tipos histológicos.
- ☐ IIQ: vimentina+; desmina+/-, actina+/-; WT1, EMA, bcl-2, CK, laminina, negativos.
- ☐ Cerca de 10% apresentam recorrência, quase sempre no primeiro ano de vida.

VI.2.2 Sarcoma de células claras

- ☐ Caracteristicamente, apresenta propensão para metástases ósseas.
- • Pico de incidência aos 2 anos de idade.
- ☐ Não apresentam associações com malformações específicas, ou quadros sindrômicos.
- • Sempre unicêntricos.
- ☐ Espectro histológico amplo simulando outros tumores.
- ☐ Cromatina fina com aspecto de núcleo vazado e sequestro de néfrons na interface com o rim – característicos.
- ☐ IIQ: vimentina+; NGFR+; CK, EMA, desmina, S100, CD99 negativos. Recentemente tem se demonstrado positividade para ciclina D1 e BCOR

VI.2.3 Tumor rabdoide

- ☐ 80% nos primeiros 2 anos de vida; média de idade de 1 ano; predomínio no sexo masculino. Extremamente raro após os 5ª de vida.
- • Pode ter associação com tumor na fossa posterior e tumores em tecidos moles.
- • Pode ocorrer disseminação cutânea: blueberry muffin rash ou hemangiomatose-símile.
- • Prognóstico desfavorável: 80% de óbito em 1 a 2 anos.
- • Pode associar-se à síndrome de predisposição rabdoide familiar, associada à inativação de hSFN5/INI1.
- ☐ Tumor unicêntrico, unilateral, com bordos infiltrativos.
- ☐ Núcleo vesicular com nucléolo eosinofílico proeminente e inclusões eosinofílicas citoplasmáticas PAS-positivas.
- ☐ IIQ, polifenotípico: vimentina+, EMA+, INI1 negativo; CK/sinaptofisina/desmina/NF/S100, +/-.
- ☐ Inativação bialélica do gene supressor de tumor hSNF5/INI1 no cromossomo 22q 11-12, resultante de mutação, deleção, translocação ou perda de todo o cromossomo. Mutações germinativas são associadas à concomitância de tumores renais e do sistema nervoso central (SNC).

☐ Para ser considerado TR (NWTS-5), deve ter pelo menos dois dos seguintes critérios:
☐ Histologia consistente com TR.
• IIQ consistente com TR (CK, EMA, actina, NF/sinaptofisina, GFAP).
• INI1 com perda de imunomarcação nuclear.*

*Este anticorpo mostra forte imunomarcação nuclear em virtualmente todos os tipos celulares, exceto o tumor rabdóide, além do carcinoma medular e no sarcoma epitelióide.

VI.2.4 Outros tumores

Outras neoplasias renais primárias malignas – como PNET, sarcoma sinovial, tumor desmoplásico de células pequenas e redondas e os tumores epiteliais (carcinoma de células renais papilífero, carcinoma medular renal, tumores renais com translocação Xp11.2, carcinoma de células renais associado ao neuroblastoma) – e benignas (neoplasias metanéfricas) podem ser infrequentes no rim na faixa etária pediátrica, sendo sugeridas algumas fontes bibliográficas a respeito dessas entidades.

VI.3 Estadiamento

No grupo pediátrico, o sistema de estadiamento TNM não se aplica, devendo-se utilizar o sistema de estadiamento proposto pelo NWTS/COG modificado (SIOP, 2016). O sarcoma de células claras, o nefroma mesoblástico congênito e o tumor rabdoide, juntamente com o nefroblastoma e suas variantes, compreendem 95% de todos os tumores renais primários da infância. Essas neoplasias devem obedecer ao mesmo protocolo macroscópico e de estadiamento que o do TW (Quadro 2). Atualmente, apenas os carcinomas de células renais na infância são estadiados de acordo com o sistema TNM da mesma forma que os pacientes adultos.

Quadro 2 Estadiamento dos tumores renais na infância (exceto os carcinomas)

Estádio I*: tumor limitado ao rim e completamente ressecado (margens livres)

A. O tumor limitado ao rim.

B. O tumor está presente na gordura peri-renal mas é revestido por pseudocápsula fibrosa, se fora do contorno normal do rim; a cápsula renal ou pseudocápsula pode estar infiltrada pelo tumor, mas não está transposta; tumor completamente ressecado (margens de ressecção livres)
.

C. O tumor pode protruir para a pelve e para o ureter (mas não infiltra sua parede).

C. A veia renal e os vasos do seio renal não estão envolvidos.

D. O envolvimento de vasos intra-renais pode estar presente.

* Nota 1: Biópsia aspirativa por agulha fina ou percutânea ("tru-cut)" não alteram o estadiamento do tumor, mas o diâmetro da agulha deve ser mencionado pelo patologista

* Nota 2: Obrigatória a representação de LN regionais (hilo renal, para-aórticos e inguinais) que devem estar livres de neoplasia.

Se não receber os LN, o patologista deve incluir todo o tecido adiposo do hilo na tentativa de encontrá-los

Estádio II: o tumor estende-se além do rim, mas completamente ressecado (margens livres) e LNs negativos

A. Tumor viável está presente na gordura peri-renal e não é recoberto por pseudo-cápsula, mas é completamente ressecado (margens livres).

B. Tumor viável infiltra os tecidos moles do seio renal

C. Tumor viável presente em vasos do seio renal ou do tecido peri-renal, mas é completamente ressecado.

D. O tumor se estende a veia renal ou veia cava inferior, mas é completamente ressecado, não tendo sido transeccionado e não está aderido a parede da veia na margem de ressecção.

E. Tumor viável infiltra a parede da pelve renal ou do ureter.

F. Tumor viável infiltra a veia cava ou órgãos adjacentes exceto a glândula adrenal, mas é completamente ressecado

Estádio III: tumor residual não hematogênico confinado ao abdome

A. Tumor viável presente na margem de ressecção. Tumor não viável ou alterações induzidas pela Qt presentes na margem de ressecção **não** são considerados estádio III.

B. Linfonodo abdominal ou pélvico envolvido, por tumor viável ou não viável.

C. Ruptura pré-operatória ou intra-operatória (independentemente de outro critério para estadiamento), se confirmado por exame microscópico (tumor viável na superfície do espécime na área de rotura, identificada pelo cirurgião/tumor removido em mais de uma peça)

D. O tumor penetra através da superfície peritoneal

E. Trombo tumoral viável presente na margem de ressecção da veia renal, ureter ou veia cava inferior (sempre discutir com cirurgião).

F. Trombo tumoral viável ou não viável aderido a parede da veia cava inferior é retirado em pedaços pelo cirurgião.

G. Biópsia em cunha ("céu aberto") realizada antes da cirurgia ou Qt pré-operatória.

F. Implantes de tumor (viável ou não viável) em qualquer local no abdômen.

G. Tumor (viável ou não viável) penetrou através da superfície peritoneal.

Estádio IV: metástases hematogênicas (pulmão, fígado, osso, SNC, etc.)

A. LN fora da região abdominopélvica.

B. Metástases hematogênicas.

Estádio V: envolvimento renal bilateral ao diagnóstico

A. Cada lado deve ser estadiado separadamente segundo os critérios citados acima.

* Nota: Seio renal: compartimento anatômico que contém a pelve, com tecido adiposo, vasos e nervos. O córtex renal no nível do seio renal é desprovido de cápsula. A presença de nervos é o melhor critério para a identificação do seio renal, pois nunca estão presentes dentro do tumor

VII.Bibliografia

Ahmed HU, Arya M, Levitt G et al. Part I: Primary malignant non-Wilms'renal tumors in children. Lancet Oncol 2007; 8:730-7.

Ahmed HU, Arya M, Levitt G et al. Part II: Treatment of primary malignant nonWilms´renal tumors in children. Lancet Oncol 2007; 8:842-8.

Antic TA et al. Evolving concepts of cystic renal lesions – the controversy over cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Pathol Case Reviews 2006; 11:173-7.

Argani P, Faria PA, Epstein JL et al. Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. Am J Surg Pathol 2000; 24:1087-96.

Argani P, Ladany M. Recent advances in pediatric renal neoplasia. Adv Anat Pathol 2003; 10:243-60.

Argani P, Perlman EJ, Breslow NE et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. Am J Surg Pathol 2000; 24:4-18.

Argani P. Metanephric neoplasms: The hyperdifferentiated, benign end of wilms tumor spectrum? Clin Lab Med 2005; 25:379-92.

Balarezo FS, Joshi VV. Clear cell sarcoma of the pediatric kidney: detailed description and analysis of variant histologic patterns of a tumor with many faces. Adv Anat Pathol 2001; 8:98-108.

Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblatematosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. Pediatr Pathol 1990; 10:1-36

Beckwith JB, Palmir NF. Histopathology and prognosis of Wilms' tumour: results of the National Wilms' Tumour Study Cancer 1978; 41:1937-48.

Bhatnagar S. Management of Wilms' Tumor: NWTS vs SIOP. J Indian Assoc Pediatr Surg 2009; 14(1):6-14.

Bonsib SM, Pei Y. The non-neoplastic kidney in tumor nephrectomy specimens – what can it show and what is important? Adv Anat Pathol 2010; 17:235-50.

Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ et al. Age distribution, birth weight, nephrogenic rests and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms' tumor. Ped Blood Cancer 2006; 47:260-7.

D'Angio GJ. The National Wilms Tumor Study: a 40 years perspective. Lifetime Data Anal 2007; 13:463-70.

Eble JN et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC, 2004.

Faria P, Beckwith JB, Mishra K et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor – new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. Am J Surg Pathol 1996; 20:909-20.

Green DM. Controversies in the management of Wilms tumor: immediate nephrectomy or delayed nephrectomy? Eur J Cancer 2007; 43:2453-6.

Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E et al. Loss of heterozigozity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognnostic factor in favorable-histology Wilms Tumor: a report of the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol 2005; 29:7312-21.

Herrera GA et al. Renal epithelial tumors 2006. Ancillary diagnostic techniques play a fundamental role in the characterization of a subset of these tumors. Pathol Case Reviews 2006; 11:181-16

Hill A, Amin MB, Bowen J, Dome JS, Grundy PE, Qualman SJ et al.; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from pediatric patients with wilms tumors. CAP, 2012. Disponível em: https://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Wilms_12protocol.pdf; acessado em: 13 de fevereiro de 2013.

Hoot AC, Russo P, Judkins AR et al. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. Am J Surg Pathol 2004; 28:1485-91.

Medeiros LJ, Palmedo G, Krigman HR et al. Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity. Am J Surg Pathol 1999; 23:772-80.

Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Kidney tumors in children. In: Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ (eds.). Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. 4. Series, fascicle 1. AFIP atlas of tumor pathology, 2004.

Parham DM, Roloson GJ, Feely M et al. Primary malignant Neuroepithelial Tumors os the kidney: a clinicopathologic analysis of 146 adult and pediatric cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. Am J Surg Pathol 2001; 25:133-46.

Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. Ped Dev Pathol 2005; 8:320-38.

Protocol for the examination of resection specimens from patients with Wilms and other pediatric renal tumors. College of American Pathologists (CAP); version 4.0.0.0, February 2019.

Qualman SJ, Bowen J, Amin MB, Srigley JR, Grundy PE, Perlman EJ; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination os specimens from patientes with Wilms Tumor (Nephroblastoma) or other renal tumors of chlidhood. Arch Pathol Lab Med 2003; 127:128-89.

Schuetz AN, Yin-Goen Q, Amin MB, Moreno CS, Cohen C, Hornsby CD et al. Molecular classification of renal tumors by gene expression profiling. J Mol Diagn. 2005;7:206-18.

Sebire NJ, Vujanic GM. Paediatric renal tumors: recent developments, new entities and pathological features. Histopathology 2009; 54:516-28.

SIOP/SOBOPE Protocolo clínico para tumores renais – SIOP-RTSG-GBTR 2016. Beatriz de Camargo – bdecamar@terra.com.br

Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J; SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Pediatric Oncology (Siop) working classification of renal tumors of childhood. Med Pediatr Oncol 2002; 38:79-82.

Vujanic GM, Charles AK. Renal Tumors of childhood: un update. Pathology 2008; 40:217-27.

Vujanic G, Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumor (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. J Clin Pathol 2010; 63:102-9.

Vujanic G, Gessler M, Ooms AH et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. Nature Reviews Urology 2018;15:693-701.

Vujanic GM, D'Hooghe E, Popoov SD et al. The effect of preoperative chemotherapy on histological subtyping and staging of Wilms tumors: The United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) Wilms tumor trial 3 (UKW3) experience. Ped Blood & Cancer 2019; ;66:e27549.

Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW et al. Rhabdoid tumor of the kidney: a report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. Am J Surg Pathol 1989; 13:439-58.

Yan BC, Mackinnon AC, Al-Ahmadie HA et al. Recent developments in the pathology of renal tumors – morphology and molecular characteristics of selected entities. Arch Pathol Lab Med 2009; 133:1026-32

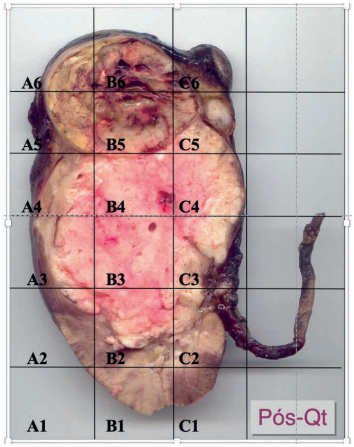


Fig.1 – Mapeamento para representação histológica designada em um espécime de tumor de Wilms

CAPÍTULO 42

SISTEMA DIGESTIVO ÂNUS – NEOPLASIAS

Thais Heinke

Códigos de topografia

C21.0 Ânus, SOE
C21.1 Canal anal
C21.8 Lesão de reto, ânus e canal anal

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Estudo citológico

- ☐ Não realizado
- ☐ Diagnóstico _____
  Data ___/___ /___

II.2 Imunodepressão/supressão

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar)

II.3 Estudo biomolecular (pesquisa para HPV)

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado (resultado) _____

II.4 Tratamento prévio

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar local) _____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Excisão local ampla
- ☐ Ressecção abdominoperineal
- ☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Tamanho do espécime ___ x ___ x ___ cm

IV.2 Lesão

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Única
- ☐ Múltiplas (identificar margens, outras lesões e incluir separadamente)

Medidas ___ x ___ x ___ cm

Maior dimensão _____ cm

Padrão

- ☐ Ulcerada
- ☐ Plana
- ☐ Exofítica
- ☐ Outro (especificar) ________

Localização (especificar) ________

Nota: O canal anal apresenta três zonas diferentes: zona colorretal, zona de transição (se estendendo a partir da linha pectínea proximalmente situada entre a mucosa de tipo colorretal ininterrupta acima e o epitélio escamoso ininterrupto abaixo) e zona escamosa (se estendendo a partir da linha pectínea distalmente até a junção mucocutânea e destituída de apêndices cutâneos) (Figura 1). Tumores comprometendo canal anal (incluindo os três tipos de mucosa da região) e que não são observados ao exame do paciente, com tração e afastamento das nádegas, são considerados como câncer anal, enquanto tumores da pele ou da junção mucocutânea, que possam ser visualizados ao exame, com afastamento das nádegas, e estão a até 5,0 cm do ânus, são considerados cânceres perianais.

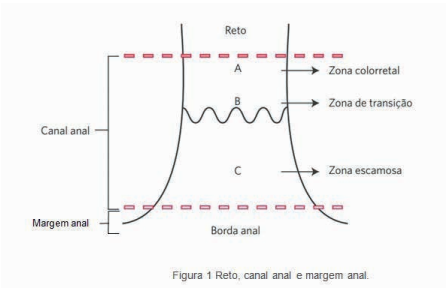


Figura 1 Reto, canal anal e margem anal.

Figura 1 Reto, canal anal e margem anal.

IV.3 Linfonodos

- ☐ Não identificados macroscopicamente
- ☐ Presentes (especificar número, tamanho e localização)________

Nota: A drenagem linfática depende da localização do tumor primário; tumores acima da linha pectínea tendem a se disseminar em linfonodos anorretais, perirretais e paravertebrais, enquanto tumores abaixo da linha pectínea tendem a se disseminar em linfonodos inguinais superficiais.

IV.4 Processamento macroscópico

Além dos procedimentos de rotina, é necessário:

☐ Localizar a lesão ao exame macroscópico e abrir longitudinalmente o espécime sem transfixar a lesão; pintar com o corante a margem circunferencial mais próxima ao tumor, bem como as margens distal e proximal.
• Fazer cortes que incluam o tumor em toda a sua profundidade, incluindo assim a representação da margem circunferencial (sempre que possível); incluir, ainda, fragmentos representativos das margens proximal e distal.
• Assegurar-se de incluir, sempre que possível, um fragmento no qual esteja representada a transição entre a lesão e a mucosa/pele macroscopicamente íntegra.
• Representar fragmentos de mucosa adjacentes à lesão.
• Identificar as margens como distal, proximal e circunferencial, pintando-as antes de coletar as amostras desses pontos.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico (OMS/2010)

☐ 8070 Carcinoma espinocelular (escamocelular)
☐ 8077 Neoplasia intraepitelial escamosa, alto grau (anteriormente doença de Bowen)
☐ 8051 Carcinoma verrucoso, SOE
☐ 8020 Carcinoma indiferenciado, SOE
☐ 8140 Adenocarcinoma, SOE
☐ 8542 Doença de Paget, extramamária
☐ 8480 Adenocarcinoma mucinoso
☐ 8090 Carcinoma basocelular, SOE
☐ 8246 Carcinoma neuroendócrino
☐ 8041 Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
☐ 8013 Carcinoma neuroendócrino de grandes células
☐ 8244 Carcinoma misto adenoneuroendócrino
☐ Outro (especificar) _____

V.2 Grau histológico

☐ Não determinado
☐ Grau 1 – Bem diferenciado
☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
☐ Grau 4 – Indiferenciado

V.3 Profundidade de invasão

☐ Carcinoma in situ
☐ Invasão de lâmina própria
☐ Invasão da muscular da mucosa
☐ Invasão da submucosa
☐ Invasão do músculo esfincteriano
☐ Invasão de pele perianal
☐ Profundidade de invasão _____ mm

V.4 Invasão vascular

☐ Não detectada
☐ Detectada
☐ Sanguínea
☐ Linfática

V.5 Invasão perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada

V.6 Margens cirúrgicas

- ☐ Livres de neoplasia invasiva, distando a mais próxima _____ cm do componente invasivo
- ☐ Comprometida(s) pelo componente invasivo; especificar a margem (quando possível) _____
- ☐ Presença do componente in situ da lesão na margem

V.7 Mucosa adjacente (especificar) _____

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de ressecção abdominoperineal de lesão anal com linfadenectomia:

- ☐ Carcinoma espinocelular invasivo bem diferenciado (grau 1), exofítico, medindo 1,7 x 1,3 x 0,9 cm, localizado em parede anterior da região mucosa de canal anal, infiltrando a camada submucosa.
- ☐ Profundidade de infiltração neoplásica: 6,0 mm.
- ☐ Invasão angiolinfática não detectada.
- ☐ Margens de ressecção circunferencial, distal e proximal livres de comprometimento neoplásico.
- ☐ Presença de neoplasia intraepitelial escamosa de alto grau adjacente à lesão, não comprometendo as margens cirúrgicas de ressecção.
- ☐ Ausência de metástase nos linfonodos regionais dissecados (0/6).

• Estadiamento patológico: pT1 pN0 pMx; estádio I.

VII. Comentários

VII.1 Classificação TNM dos carcinomas de canal anal (AJCC 8th ed.)

T – Tumor primário

- ☐ pTx – Não disponível
- ☐ pT0 – Sem evidências de tumor primário
- ☐ pTis – Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (carcinoma in situ, doença de Bowen, neoplasia intraepitelial anal II a III e neoplasia intraepitelial de alto grau)*
- ☐ pT1 – Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão**
- ☐ pT2 – Tumor > 2 cm e ≤ 5 cm em sua maior dimensão
- ☐ pT3 – Tumor > 5 cm em sua maior dimensão
- ☐ pT4 – Tumor de qualquer tamanho com invasão de órgãos adjacentes, como vagina, uretra e bexiga (invasão direta do tecido subcutâneo, da pele perianal e dos músculos esfincterianos não qualifica o tumor como pT4)

* **Nota 1:** A lesão intraepitelial escamosa anal de alto grau é considerada uma lesão precursora do carcinoma anal, podendo ser identificada por citologia, anuscopia de alta resolução e/ou biópsia.

** **Nota 2**: Há uma recomendação do Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated Lesions (The CAP-ASCCP LAST Project) de que a terminologia "carcinoma espinocelular superficialmente invasivo do canal anal" [superficially invasive squamous cell carcinoma of the anal canal (SISCCA)] seja utilizada quando a neoplasia apresentar profundidade de invasão ≤ a 3,0 mm a partir da membrana basal e ≤ 7,0 mm de extensão horizontal máxima, e tiver sido feita a ressecção completa da lesão.

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não disponíveis
- ☐ pN0 – Metástase linfonodal não observada
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodo(s) inguinal, mesorretal, ilíaco interno ou ilíaco externo
  - ☐ pN1a – Metástase em linfonodo(s) inguinal, mesorretal ou ilíaco interno
  - ☐ pN1b – Metástase em linfonodo(s) ilíaco externo
  - ☐ pN1c – Metástase em linfonodo(s) ilíaco externo com qualquer pN1a

M – Metástase a distância

- ☐ M0 – Ausente
- ☐ M1 – Presente

VII.2 Estádios anatômicos/grupos prognósticos

Tabela 1 Estádios anatômicos/grupos prognósticos do câncer de ânus.

Grupo	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
IIIA	T2	N1	M0
IIIC	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T4	N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Tumores da pele perianal, margem anal e canal anal

Tumores originados na pele da região perianal e na margem anal (junção entre a mucosa escamosa e a pele) se comportam de maneira similar aos cânceres de outros sítios cutâneos e devem ser estadiados de acordo com os outros cânceres de pele das demais topografias.

No entanto, seguem algumas considerações gerais a respeito de algumas entidades morfológicas que podem apresentar peculiaridades da região anal:

- ☐ Doença de Bowen: é uma variante do carcinoma espinocelular in situ, raramente acomete a região perianal, geralmente no contexto de lesões genitais/perineais extensas.
- ☐ Condiloma acuminado: é uma lesão de aspecto papilomatoso, com efeito citopático viral abundante, frequentemente associado com a presença de HPV DNA de baixo risco, como os subtipos 6 e 11.

☐ Carcinoma verrucoso: tem aspecto verrucoso, com atipia citológica discreta, consistindo em uma variante extremamente bem diferenciada do carcinoma espinocelular. Tradicionalmente, apresenta comportamento biológico destrutivo local, podendo metastatizar muito excepcionalmente. No ânus, as terminologias "condiloma gigante (maligno)" ou "tumor de Buschke-Löwenstein" são consideradas sinônimos de carcinoma verrucoso.
☐ Doença de Paget: a doença de Paget primária (extramamária) de região anal é rara, podendo estar associada ao adenocarcinoma de reto. Pode, ainda, estar associada à extensão da doença de Paget perineal, especialmente em mulheres no climatério.
☐ Carcinomas espinocelulares da pele perianal e borda anal são raros, representando cerca de 15% dos cânceres anais.
☐ Melanomas: na região anal, frequentemente são polipoides, podendo ser confundidos com hemorroidas e em até um terço dos casos sendo amelanóticos, o que dificulta o diagnóstico.
☐ Adenocarcinomas primários do canal anal são raros, podendo se originar em mucosa glandular e nas células mucossecretoras da região da linha pectínea ou do epitélio de revestimento dos ductos e glândulas anais; geralmente têm crescimento lento e se associam com fístulas e abscessos persistentes, no contexto da doença de Crohn, por exemplo.

VIII.2 Estudo imuno-histoquímico

Carcinomas espinocelulares de canal anal são mais frequentes, representando cerca de 75 a 80% dos tumores malignos anais. Embora representem neoplasias raras, há evidência de que sua incidência esteja aumentando, particularmente entre homens homossexuais, imunodeprimidos/suprimidos e mulheres com doença multifocal HPV induzida em trato anogenital inferior. O estudo imuno-histoquímico geralmente não é necessário para diagnóstico histológico, exceto nos casos em que, por causa da pouca diferenciação, é necessário o diagnóstico diferencial com carcinomas neuroendócrinos, melanoma e linfoma.

A realização de estudo imuno-histoquímico para p16 como marcador indireto de infecção por HPV de alto risco também pode ser útil.

VIII.3 Patologia molecular

O papel biológico crítico do papilomavírus humano (HPV) na carcinogênese das lesões anogenitais escamosas tem sido delineado há diversas décadas. A infecção por subtipo viral de baixo risco oncogênico (como os subtipos 6 e 11) usualmente cursa com uma infecção transitória, de morfologia tradicionalmente chamada displasia leve, grau 1 ou neoplasia intraepitelial de baixo grau. Já a infecção e a persistência da ação de um subtipo viral de alto risco oncogênico (dentre os quais se destacam os subtipos 16 e 18) podem gerar uma lesão pré-cancerosa, classicamente chamada de displasia moderada a acentuada ou neoplasia intraepitelial de alto grau. A identificação de DNA de HPV é de grande interesse em casos de carcinomas anais, posto que 90 a 93% dos carcinomas espinocelulares da região anal estão associados ao HPV, sobretudo os subtipos 16 e 18.

IX.Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

Benson III AB, Arnoletti JP, Bekai-Saab T, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS et al. Anal carcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. NCCN guidelines Insights. JNCCN 2012; 10:449-54.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO classification of tumors of the digestive system. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.

Darragh TM, Colgan TJ, Cox T, Heller DS, Henry MR, Luff RD et al.; members of Last Project Work Groups. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012; 136(10):1266-97.

Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E. Gastrointestinal and liver pathology. 2. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

Kakar S, Shi C, Driman DK et al. members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the anus. version 4.0.1.0., 2017.

Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary duct, and pancreas. 3. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
Mills SE. Histology for pathologists. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

CAPÍTULO 43

SISTEMA DIGESTIVO APÊNDICE CECAL – NEOPLASIAS

Aloísio Souza Felipe da Silva

Introdução:

A classificação da OMS 2019 divide as Neoplasias epiteliais do apêndice em lesões serrilhadas e pólipos; neoplasias mucinosas; adenocarcinomas (de diferentes tipos) e neoplasias neuroendócrinas. Os adenocarcinomas do apêndice têm caráter infiltrativo e potencial para disseminação em outros órgãos, sendo que o adenocarcinoma primário do apêndice é incomum, com pico de incidência na 6ª década de vida e leve predominância no sexo masculino. Alguns lembram típicos adenocarcinomas colorretais em sua morfologia e comportamento biológico. Por outro lado, as neoplasias mucinosas do apêndice não são incomuns, e são as lesões mais frequentemente associadas à condição clínica do pseudomixoma peritoneal. Esta é uma área problemática em patologia gastrointestinal em virtude da variedade histórica de classificações e nomenclaturas na literatura, bem como dos critérios diagnósticos propostos. Ainda, muitos casos podem se manifestar com clínica de apendicite, e as lesões podem ser encontradas apenas no intraoperatório ou na peça cirúrgica. As neoplasias neuroendócrinas não serão abordadas neste capítulo.

Laudo histopatológico:

O laudo histopatológico deve conter os seguintes requisitos:

I – Identificação

II – Resumo clínico

III – Procedimento cirúrgico:

- ☐ Apendicectomia
- ☐ Apendicectomia + hemicolectomia direita
- ☐ Outro (especificar)

IV – Exame macroscópico:

Integridade do espécime:

- ☐ Intacto
- ☐ Fragmentado (número de fragmentos recebidos)

Dimensões do espécime:___ (comprimento)___x___x___cm.

Localização do tumor:

- ☐ Metade proximal

* Envolvimento neoplásico da base do apêndice (presente, ausente ou não avaliável)

- ☐ Metade distal do apêndice
- ☐ Envolvimento difuso do apêndice
- ☐ Desconhecida / não avaliável

Padrão macroscópico da lesão neoplásica (cística, ulcerada, úlcero-infiltrativa)

- ☐ Dimensões da lesão tumoral (quando individualizada):

* maior medida:____(outras medidas___x___cm.

* grau de infiltração da lesão na parede do apêndice e nas paredes do cólon direito e íleo terminal (quando presentes no espécime cirúrgico).

V – Exame microscópico – tipo histológico:

Tumores epiteliais

Adenoma

- ☐ Tubular
- ☐ Viloso
- ☐ Túbulo-viloso
- ☐ Displasia (neoplasia intraepitelial) de baixo grau
- ☐ Displasia (neoplasia intraepitelial) de alto grau

Lesões serrilhadas e pólipos

- ☐ Pólipo hiperplásico
- ☐ Lesão séssil serrilhada sem displasia
- ☐ Lesão séssil serrilhada com displasia

Neoplasias mucinosas do apêndice

- ☐ Neoplasia mucinosa de baixo grau
- ☐ Neoplasia mucinosa de alto grau

Adenocarcinoma

- ☐ Adenocarcinoma, SOE (não-mucinoso)
- ☐ Adenocarcinoma mucinoso
- ☐ Adenocarcinoma de células em "anel de sinete"
- ☐ Adenocarcinoma indiferenciado

Adenocarcinoma de células caliciformes ("Goblet cell")

Outros

- ☐ Carcinoma medular
- ☐ Carcinoma adenoescamoso

Neoplasias neuroendócrinas

- ☐ Tumor neuroendócrino (NET)
  - ☐ NET G1 (carcinoide)
  - ☐ NET G2
- ☐ Carcinoma neuroendócrino (NEC)
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino (NEC) de grandes células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino (NEC) de pequenas células
- ☐ Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado
- ☐ Carcinoma misto adenoendócrino

Tumores mesenquimais

Linfomas

Tumores secundário

VI. Critérios diagnósticos para classificação de neoplasias epiteliais glandulares do apêndice

Lesão	Características da lesão	Implantes peritoneais	Comentários
Adenoma	Lesões não invasivas confinadas à mucosa do apêndice.	Nenhum, por definição	Inclui adenomas do tipo viloso, tubular, túbulo-viloso, semelhantes ao cólon
Lesões serrilhadas e pólipos		Ausentes. Pode haver ruptura do apêndice, inclusive pela presença de divertículos, o que não deve ser confundido ou classificado como neoplasia mucinosa de baixo grau com disseminação peritoneal.	No pólipo hiperplásico as atipias citoarquiteturais são mínimas ou ausentes.Lesões serrilhadas sem displasia apresentam serrilhamento similar ao pólipo séssil serrilhado do cólon, com dilatação na base das criptas. Lesões com displasia apresentam displasia convencional (tipo-adenoma); serrilhada ou similar ao adenoma serrilhado tradicional do cólon (complexa com citoplasma eosinofílico).
Neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice* *do inglês "LAMN".	Atipia de baixo grau. Complexidade arquitetural mínima (geralmente viliforme, mas também serrilhada, ondulada ou plana). Lagoa de mucina podem estar presentes na parede.	Material mucinoso volumoso e espesso, com mucina acelular ou de baixa celularidade. Geralmente confinada à superfície peritoneal.	Crescimento expansivo, com destruição de lâmina própria e muscular da mucosa. Geralmente tem fibrose, hialinização e calcificação da parede.

Neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice* *do inglês "LAMN".	Atipia de baixo grau. Complexidade arquitetural mínima (geralmente viliforme, mas também serrilhada, ondulada ou plana). Lagoa de mucina podem estar presentes na parede.	Material mucinoso volumoso e espesso, com mucina acelular ou de baixa celularidade. Geralmente confinada à superfície peritoneal.	Crescimento expansivo, com destruição de lâmina própria e muscular da mucosa. Geralmente tem fibrose, hialinização e calcificação da parede.
Adenocarcinoma invasivo	Crescimento infiltrativo Padrão convencional (intestinal não mucinoso), mucinoso ou com células em anel-de-sinete. Raramente padrão biliar.	Mucina acelular ou celular Estroma desmoplásico	Metástases peritoneais ou extraperitoneais (linfonodo, fígado ou pulmão) podem estar presentes

VII-Estadiamento anatomopatológico (TNM) dos Carcinomas do apêndice

T- Tumor primário

- ☐ TX Tumor primário não avaliável
- ☐ T0 Sem evidência do tumor primário
- ☐ Tis Carcinoma in situ: Neoplasia intraepitelial ou invasão da lâmina própria ou até muscular da mucosa (mas não além da muscular da mucosa)
- ☐ Tis Neoplasia mucinosa de baixo grau ("LAMN") confinada a muscular própria. Mucina acelular ou celular pode estar presenta na muscular própria. T1 e T2 não se aplicam a neoplasia mucinosa de baixo grau ("LAMN").
- ☐ T1 Tumor invade a submucosa
- ☐ T2 Tumor invade a muscular própria
- ☐ T3 Tumor invade a subserosa ou o mesoapêndice
- ☐ T4 Tumor invade através do peritônio visceral, incluindo mucina acelular com epitélio mucinoso envolvendo a serosa do apêndice ou mesoapêndice e/ou invasão direta de outros órgãos ou estruturas
    - ☐ T4a-Tumor invade através do peritônio visceral, incluindo tumor mucinoso peritoneal na serosa do apêndice ou mesoapêndice
    - ☐ T4b -Tumor invade (ou adere) diretamente outros órgãos ou estruturas

N- Linfonodos regionais

- ☐ NX Linfonodos regionais não avaliáveis
- ☐ N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ N1 Metástases em 1 a 3 linfonodos regionais (ou depósitos tumorais presentes se todos os linfonodos negativos)
    - ☐ N1a 1 linfonodo regional positivo
    - ☐ N1b 2 ou 3 linfonodos regionais positivos
    - ☐ N1c Não há linfonodos regionais positivos, porém há depósitos tumorais na subserosa ou mesentério
- ☐ N2 Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais

M- Metástases à distância

- ☐ M1 Metástases à distância
  - ☐ M1a Mucina acelular intraperitoneal sem células tumorais identificáveis nos depósitos mucinosos disseminados no peritônio
  - ☐ M1b Apenas metástases intraperitoneais, incluindo depósitos tumorais mucinosos com células neoplásicas
  - ☐ M1c Metástases extraperitoneais

IX- Graduação histopatológica dos carcinomas do apêndice

Não mucinosos	**Formação glandular (tipo intestinal)**
G1 Bem diferenciado	>95%
G2 Moderadamente diferenciado	50 a 95%
G3 Pouco diferenciado	< 50%

Mucinosos

G1 Bem diferenciado	Atípica citológica baixo grau; sem células anel-de-sinete
	Acometimento peritoneal com mucina acelular ou de baixa celularidade
G2 Moderadamente diferenciado	Atípica de alto grau ou mista; sem células anel-de-sinete
G3 Pouco diferenciado	Atípica de alto grau; geralmente com anel-de-sinete

X- Extensão microscópica da neoplasia:

- ☐ Não avaliável
- ☐ Sem evidências de tumor primário
- ☐ Carcinoma intraepitelial (sem invasão)
- ☐ Carcinoma intramucoso (invasão da lâmina própria)
- ☐ Invasão da submucosa
- ☐ Invasão da camada muscular própria
- ☐ Invasão de toda a muscular própria com envolvimento da subserosa ou mesoapêndice, porém sem extensão na superfície serosa
- ☐ Tumor penetra a serosa (peritônio visceral)
- ☐ Tumor infiltra estruturas adjacentes (especificar)
- ☐ Tumor penetra a superfície do peritônio visceral (serosa) e infiltra estruturas adjacentes (especificar)

Invasão angiolinfática;

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente

Nódulo satélite peritumoral:

- ☐ Não identificado
- ☐ Presente

Invasão perineural

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente

XII- Margens cirúrgicas:

Apendicectomia:

- ☐ Margem cirúrgica proximal:*
- ☐ Livre de neoplasia
- ☐ Comprometida pela neoplasia
- ☐ Presença ou ausência de adenoma na margem proximal (especificar o grau de displasia)
- ☐ Margem mesentérica (radial):*
- ☐ Não aplicável (espécime de apendicectomia)
- ☐ Livre de neoplasia
- ☐ Comprometida pela neoplasia

Apendicectomia + colectomia direita:

- ☐ Margem ileal (proximal) livre ou comprometida pela neoplasia*
- ☐ Margem colônica (distal) livre ou comprometida pela neoplasia*
- ☐ Margem mesentérica (radial) livre ou comprometida pela neoplasia*

* referir a distância entre a neoplasia e a margem mais próxima (referir qual margem)

- ☐ **Exame por congelação:**
- ☐ não realizado
- ☐ realizado:

□ benigno □ maligno □ aguardar parafina

XIV-Diagnóstico final

Exemplo:

Adenocarcinoma do apêndice cecal com as seguintes características:

. Tipo de ressecção: Apendicectomia.

. Localização do tumor: metade distal do apêndice.

. Tamanho (T): 2,5 cm.

. Tipo histológico: mucinoso

. Grau histológico: 3 (pouco diferenciado).

. Infiltração neoplásica na parede: infiltração em toda a espessura da parede até a camada subserosa.

. Infiltração neoplásica angiolinfática: não detectada.

. Infiltração neoplásica perineural: não detectada.

. Nódulo satélite peritumoral ou implantes: não detectados.

. Margem cirúrgica proximal: livre de neoplasia

. Margem cirúrgica mesentérica (radial): livre de neoplasia

. Estadiamento patológico (pTNM): pT3.

. Achado anátomo-patológico adicional: Apendicite aguda.

XV- Patologista responsável

Assinatura _____

CRM _____Data___/____/_____

XVI Comentários Gerais:

1. A distinção entre tumores da base do apêndice e tumores do ceco é embasada no exame macroscópico (localização da maior parte da massa tumoral) e/ou no encontro de lesão precursora ao exame microscópico, o que indica o provável sítio de origem.
2. Embora de valor prognóstico discutível na literatura, é recomendável especificar a topografia do tumor no apêndice (proximal ou distal) bem como o local de eventual perfuração (no local do tumor x distante do tumor por apendicite secundária ou divertículo). Alguns estudos mostraram melhor prognóstico nas lesões da base do apêndice e pior prognóstico naquelas com perfuração no próprio sítio do tumor.
3. É recomendável a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para consistência nos laudos e sistemas de informação, sem prejuízo de outros esquemas de classificação adicionais/complementares. A presença de dilatação cística não é considerada de valor prognóstico significativo, e as terminologias cistadenoma / cistadenocarcinoma / mucocele tem valor meramente descritivo e não são recomendadas.
4. As neoplasias mucinosas de baixo grau com invasão mural (frequentemente de padrão expansivo, com lagos de muco na parede) ou disseminação peritoneal são consideradas biologicamente como carcinomas de baixo grau. A presença ou ausência de células epiteliais mucinosas na mucina extra-apendicular deve ser claramente mencionada no laudo, pois este é o fator prognóstico mais crítico nas neoplasias mucinosas do apêndice. As neoplasias mucinosas de alto grau do apêndice (do inglês "HMAN") são relativamente raras, e apresentam características arquiteturais semelhantes à LAMN, porém com atipia citológica de alto grau inequívoca (arranjos micropapilares, cribriformes, empilhamento nuclear, pleomorfismo, mitoses, necrose celular etc...).
5. Em apendicectomias simples, é recomendável a representação da margem proximal em corte transversal para avaliação de toda a circunferência da mucosa e camada muscular.
6. Metástases em linfonodos regionais (linfonodos íleo-cólicos) são relativamente raras em adenocarcinomas do apêndice, porém indicam prognóstico adverso, especialmente nos estádios iniciais.

XVII – Pseudomixoma peritoneal – comentários

Classificação do Pseudomixoma peritoneal (PMP)

Lesão	Critérios
Mucina acelular	Mucina na cavidade peritoneal sem células neoplásicas
PMP de Baixo grau (G1) (sinônimo: adenomucinose peritoneal disseminada)	Componente celular escasso; tiras ou pequenos agrupamentos glanduliformes; atipia citológica mínima; raras mitoses; crescimento expansivo nos órgãos acometidos
PMP de Alto grau (G2) (sinônimo: carcinomatose peritoneal mucinosa)	Maior celularidade; crescimento cribriforme; atipia citológica de alto grau; numerosas mitoses; infiltração destrutiva dos órgãos acometidos
PMP de Alto grau com células em anel-de-sinete (G3) (sinônimo: carcinomatose peritoneal mucinosa com células em anel-de-sinete)	Qualquer lesão com componente de células em anel-de-sinete Obs.: Células com padrão degenerativo, que simulam as células em anel-ser consideradas

1. O termo Pseudomixoma peritoneal é empregado no quadro clínico no qual o crescimento de células neoplásicas produtoras de mucina dentro da cavidade peritoneal produz acúmulo de muco, com fenômeno de redistribuição, ou seja, que segue a circulação normal do fluido peritoneal, resultando em ascite gelatinosa. O apêndice é o sítio primário da maioria dos casos.
2. Na Neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice ("LAMN"), as células podem estar ausentes ou ser muito escassas dentro do material mucinoso. Ampla amostragem do material é importante para a detecção das células neoplásicas
3. Pseudomixoma pode ocasionalmente ter origem de Adenocarnomas mucinosos de outros órgãos, tais como cólon-reto, vesícula biliar, estômago, pâncreas, tuba uterina, úraco, pulmão e mama.
4. Dados recentes sugerem que o ovário é o sítio primário somente em raras situações (quando Adenocarcinoma mucinoso do tipo intestinal se origina de um Teratoma cístico maduro).
5. As lesões que dão origem ao Pseudomixoma peritoneal podem ser classificadas como baixo grau ou alto grau. Os termos Carcinoma peritoneal mucinoso de baixo e de alto grau (com ou sem células em anel de sinete) podem ser utilizados como alternativas.
6. Geralmente o Pseudomixoma peritoneal de baixo grau está associado à LAMN, enquanto a doença de alto grau está associada ao Adenocarcinoma mucinoso, porém casos discordantes podem ocorrer.
7. O uso do termo Adenomucinose peritoneal disseminada, utilizado para Pseudomixoma peritoneal de baixo grau originando-se de LAMN, é desencorajado, uma vez que lesões de baixo grau e de alto grau representam um espectro contínuo.

XVIII. Bibliografia:

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017

Baratti D, Kusamura S, Milione M, Bruno F, Guaglio M, Deraco M. Validation of the Recent PSOGI Pathological Classification of Pseudomyxoma Peritonei in a Single-Center Series of 265 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2018 Feb;25(2):404-413. doi: 10.1245/s10434-017-6252-1.

Carr N J, Bibeau F, Bradley R F, Dartigues P, Feakins R M, Geisinger K R, Pai R K, Rodriguez-Justo M, Sobin L H, van Velthuysen M-L F & Yantiss R (2017) The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. Histopathology 71, 847–858. https://doi.org/10.1111/his.13324.

Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ; Peritoneal Surface Oncology Group International. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. Am J Surg Pathol. 2016 Jan;40(1):14-26. doi: 10.1097/PAS.0000000000000535.

College of American Pathologists (CAP) Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Appendix [internet] 2018 [citado 2019 jul 29].Disponível em https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-appendix-17protocol-4001.pdf

Legué LM, Creemers GJ, de Hingh IHJT, Lemmens VEPP, Huysentruyt CJ. Review: Pathology and Its Clinical Relevance of Mucinous Appendiceal Neoplasms and Pseudomyxoma Peritonei. Clin Colorectal Cancer. 2019 Mar;18(1):1-7. doi: 10.1016/j.clcc.2018.11.007. Epub 2018 Dec 6.

Who Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours – Digestive System Tumours. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2019 (IARC)

CAPÍTULO 44

SISTEMA DIGESTIVO COLON E RETO NEOPLASIAS

Maria Aparecida Marchesan Rodrigues e Luciana Rodrigues de Meirelles

Códigos de topografia

C18.9 Cólon, SOE
C19.0 Junção retossigmoide
C20.0 Ampola retal

BIÓPSIA EXCISIONAL (POLIPECTOMIA)

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia endoscópica
- ☐ Polipectomia por laçada
- ☐ Polipectomia por fórceps
- ☐ Outro (especificar) _____

III. Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado
  - ☐ Do tumor
    - ☐ Negativo
    - ☐ Positivo
    - ☐ Inconclusivo
  - ☐ Da margem
  - ☐ De outro tecido (especificar) _____
    - ☐ Negativo
    - ☐ Positivo
    - ☐ Inconclusivo

IV .Exame macroscópico (Ver comentário 1)

Localização da lesão

- ☐ Ceco
- ☐ Cólon ascendente
- ☐ Flexura hepática
- ☐ Cólon transverso
- ☐ Flexura esplênica
- ☐ Cólon descendente
- ☐ Sigmóide
- ☐ Reto
- ☐ Não especificado

Tamanho da lesão ___ x ___ x ___ cm.

Configuração da lesão

- ☐ Pólipo com pedículo
- ☐ Comprimento do pedículo: ___ cm
- ☐ Pólipo sem pedículo
- ☐ Lesão séssil
- ☐ Lesão fragmentada

V. Exame microscópico

Tipo histológico (OMS, 2010)

- ☐ Adenoma:
  - ☐ tubular (80% estrutura tubular)
  - ☐ viloso (80% estrutura vilosa)
  - ☐ túbulo-viloso (20 a 80% estrutura vilosa)
- ☐ Lesão serrilhada:
  - ☐ Pólipo hiperplásico
  - ☐ Adenoma/pólipo séssil serrilhado
  - ☐ Adenoma serrilhado tradicional
- ☐ Hamartoma:
  - ☐ Pólipo juvenil
  - ☐ Pólipo de Peutz-Jeghers
  - ☐ Pólipo associado a Síndrome de Cowden
- ☐ Outro

Neoplasia intraepitelial (displasia) **(Ver comentário 2)**

- ☐ Não se aplica
- ☐ Baixo grau (displasia leve e moderada)
- ☐ Alto grau (displasia intensa)

Margem de ressecção cirúrgica

- ☐ Comprometida por neoplasia intraepitelial de baixo grau
- ☐ Comprometida por neoplasia intraepitelial de alto grau
- ☐ Livre
- ☐ Não avaliável

Carcinoma em adenoma

- ☐ Ausente
- ☐ Presente (tamanho da lesão: ___ x ___ mm)

Tipo histológico (OMS, 2010)

- ☐ Adenocarcinoma
- ☐ Carcinoma mucinoso/colóide (>50% da área tumoral)
- ☐ Carcinoma de células em anel de sinete (>50% da área tumoral)
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de alto grau
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
- ☐ Carcinoma de células escamosas
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma medular
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Outro (especificar):

Grau de diferenciação

- ☐ Baixo grau (bem e moderadamente diferenciado)
- ☐ Alto grau (pouco diferenciado ou indiferenciado)
- ☐ Não aplicável
- ☐ Não pode ser determinado

Profundidade de invasão tumoral

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Restrito à mucosa: _ carcinoma in situ _invasão da lâmina própria
- ☐ Invasão do pedículo de lesão polipóide (profundidade: ___ mm)
- ☐ Invasão da muscular da mucosa
- ☐ Invasão da submucosa (profundidade a partir da muscular da mucosa: mm)
- ☐ Invasão da muscular própria (se amostrada)

Margens cirúrgicas (lateral da ressecção / profunda / base do pedículo)

- ☐ Comprometida (s) pelo componente invasivo. Especificar a margem____
- ☐ Livres de neoplasia invasiva, distando a mais próxima ___ cm do componente invasivo
- ☐ Presença de componente in situ / neoplasia intraepitelial de alto grau na margem. Especificar a margem _____
- ☐ Presença de neoplasia intraepitelial de baixo grau na margem. Especificar a margem _____
- ☐ Não avaliáveis

Invasão linfovascular

- ☐ Não detectada
- ☐ Em vasos linfáticos
- ☐ Em vasos sanguíneos

Alterações patológicas adicionais

- ☐ Não identificadas
- ☐ Retocolite ulcerativa idiopática
  - ☐ Em atividade
  - ☐ Quiescente
  - ☐ Outra (especificar) _____

Estudos auxiliares

- ☐ Especificar _____
- ☐ Não realizado

Diagnóstico final (exemplo)

Produto de polipectomia:

Adenocarcinoma bem diferenciado com invasão da lâmina própria da mucosa, medindo 0,5 x 0,3 cm originando-se em adenoma túbulo-viloso séssil (3,0 x 2,0 cm) em topografia de reto. Invasão angiolinfática e perineural não detectadas.

Margens de ressecção cirúrgica laterais e profunda livres de neoplasia invasiva, porém, comprometidas por neoplasia intraepitelial de baixo grau.

Comentários

1. Processamento macroscópico

1.1. Polipectomia (pólipo com pedículo)

Identificar no exame macroscópico o pedículo ou o local de ressecção. A área do pedículo deve ser previamente marcada pelo endoscopista com corante, fio ou outro marcador. Medir o comprimento do pedículo. Fazer um corte paralelo à margem distal do pedículo (A). Fazer cortes longitudinais sucessivos do pólipo (B) de modo que o ápice e a base da lesão possam ser examinados à histologia (Figura 1). Toda a lesão deve ser submetida a exame histológico.

Figura 1

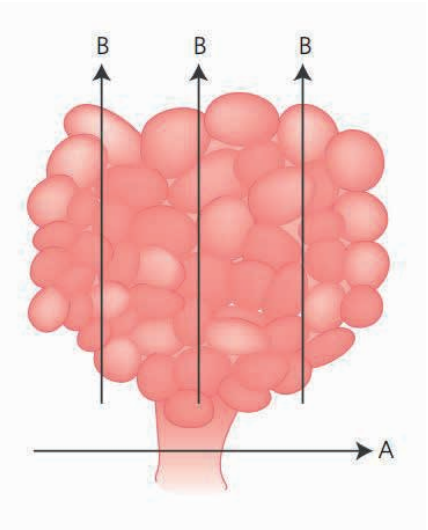


Figura 1 Polipectomia.

- ☐ Exérese de lesão séssil ou de lesão maior que 3,0 cm

A lesão deve ser fixada estendida sobre superfície (papel de filtro ou outro suporte). Identificar com corante a área de ressecção cirúrgica. Fazer cortes longitudinais sucessivos da lesão (A) de modo que o ápice e a base da lesão possam ser examinados em nível histológico (Figura 2). Submeter cortes semi-sucessivos da lesão a exame histológico. Áreas de depressão, ulceração ou de consistência firme identificadas no exame macroscópico devem ser examinadas a nível histológico.

Figura 2

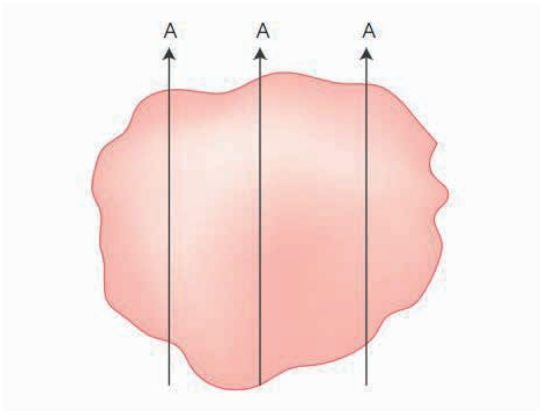


Figura 2 Exérese de lesão séssil ou maior que 3 cm.

1.3 Biópsia endoscópica (por pinça)

Todos os fragmentos devem ser submetidos a exame histológico. Fazer cortes seriados de toda a lesão.

2. Grau da neoplasia intraepitelial/displasia nos adenomas

Grau	Alterações Estruturais	Alterações dos Núcleos	Diferenciação Citoplasma	Mitoses
Baixo	Túbulos regulares justapostos ramificados	Discariose leve a moderada Núcleos alongados Polaridade mantida	Redução da produção de muco leve a moderada	Pouco frequentes
Alto	Túbulos irregulares Justapostos Ramificações complexas	Discariose intensa Núcleos ovais Nucléolos proeminentes Perda da polaridade dos núcleos	Basofilia Perda da produção de muco	Frequentes

3. Carcinoma em Adenoma

A identificação de adenocarcinoma invasivo originando-se em adenoma, em peças de polipectomia, requer a avaliação de fatores histológicos preditivos de evolução adversa, tais como recorrência local da lesão ou metástases em nódulos linfáticos. Os critérios histológicos que favorecem risco de evolução desfavorável compreendem:

-Tipo histológico da lesão maligna: carcinoma de alto grau

-Proximidade da lesão maligna da margem cirúrgica: menor que 1mm.

– Identificação de invasão angiolinfática

Ressecção cirúrgica do cólon e reto

I. Identificação e resumo clínico_____

II. Dados clínicos relevantes _____

III. Exame por congelação

- ☐ Não.
- ☐ Local (tumor, margem, de outro tecido) e resultado (positivo, negativo, inconclusivo)

Espécime

- ☐ Ileo terminal
- ☐ Ceco
- ☐ Apêndice cecal
- ☐ Cólon ascendente
- ☐ Cólon transverso
- ☐ Cólon descendente
- ☐ Sigmóide
- ☐ Reto
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

IV. Procedimento Cirúrgico

- ☐ Hemicolectomia direita
- ☐ Hemicolectomia esquerda
- ☐ Colectomia transversa
- ☐ Sigmoidectomia
- ☐ Colectomia total (com ou sem apêndice cecal)
- ☐ Ressecção abdominoperineal de reto
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

V. Exame Macroscópico (Ver comentário 1)

Peça cirúrgica:

comprimento ___cm; perímetro proximal:____cm; distal:___cm; médio:___cm.

Lesão:

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Única
- ☐ Múltiplas (identificar margens, outras lesões e incluir separadamente)

Localização da lesão

- ☐ Ceco
- ☐ Cólon ascendente
- ☐ Flexura hepática
- ☐ Cólon transverso
- ☐ Flexura esplênica
- ☐ Cólon descendente

- ☐ Sigmóide
- ☐ Retossigmóide
- ☐ Reto
- ☐ Não especificada

Pólipo preexistente no local da lesão

- ☐ Sem evidência de pólipo preexistente
- ☐ Pólipo preexistente do tipo _____

Tamanho da lesão (medidas ___x ___ x ___cm)

Configuração da lesão

- ☐ Plana
- ☐ Exofítica (polipoide, séssil)
- ☐ Ifiltrativa (anular-constrictiva)
- ☐ Ulcerativa (ulcero-infiltrativa)
- ☐ Outra (especificar) _____

Perfuração macroscópica da lesão

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Integridade macroscópica do mesorreto

- ☐ Não aplicável
- ☐ Completa
- ☐ Incompleta
- ☐ Não pode ser determinada

Classificação histológica (OMS, 2010) **(Coment 2)**

- ☐ Adenocarcinoma
- ☐ Carcinoma mucinoso/colóide (>50% da área tumoral)
- ☐ Carcinoma de células em anel de sinete (>50% da área tumoral)
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de alto grau (pequenas ou grandes células)
- ☐ Carcinoma escamoso
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma medular
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Outro (especificar):

Grau histológico

- ☐ Baixo grau (bem e moderadamente diferenciado)
- ☐ Alto grau (pouco diferenciado ou indiferenciado)
- ☐ Não aplicável
- ☐ Não pode ser determinado

Profundidade de invasão

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Sem evidência de tumor primário
- ☐ Ausência de invasão da lâmina própria
- ☐ Carcinoma intramucoso. Invasão da lâmina própria/ muscular da mucosa

- ☐ Invasão da submucosa
- ☐ Invasão da muscular própria
- ☐ Invasão da subserosa/ tecidos moles pericólicos/perirretais
- ☐ Invasão/perfuração do peritônio visceral ou invasão direta de órgãos/estruturas adjacentes

VI. Margens cirúrgicas

Margem proximal

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Livre de comprometimento neoplásico
- ☐ Comprometida por neoplasia
- ☐ Comprometida por neoplasia "in situ"

Margem distal

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Livre de comprometimento neoplásico
- ☐ Comprometida por neoplasia
- ☐ Livre de neoplasia "in situ"
- ☐ Comprometida por neoplasia "in situ"

Margem radial (profunda) ou margem mesentérica (Comentário 1)

- ☐ Não pode ser determinada
- ☐ Livre de comprometimento neoplásico (distância mais próxima da neoplasia:_____ cm)
- ☐ Comprometida por neoplasia

Outra Margem (especificar)

- ☐ Livre de comprometimento neoplásico
- ☐ Comprometida por neoplasia

Invasão linfática/vascular

- ☐ Presente
- ☐ Não detectada

Invasão perineural

- ☐ Presente
- ☐ Não detectado

Infiltrado de linfócitos intratumoral/peritumoral(Coment 3)

- ☐ Ausente
- ☐ Discreto a moderado
- ☐ Intenso (pode haver formação de agregados linfóides)

Efeitos de tratamento(para terapia neoadjuvante do câncer de reto)

(Comentário 4)

- ☐ Sem tratamento prévio
- ☐ Presente
  - ☐ Ausência de neoplasia residual (resposta completa, grau 0)
  - ☐ Resposta moderada (neoplasia residual, grau 1)
- ☐ Resposta mínima (grau 2)
- ☐ Ausente (grau 3)

Depósitos tumorais no tecido adiposo (Coment 5)

- ☐ Não identificados
- ☐ Presente (especificar quantidade_____)

Estadiamento patológico (pTNM) (Coment 6 e 7)

Tumor primário (pT)

- ☐ pTx Tumor primário não avaliado
- ☐ pT0 Sem evidência de tumor
- ☐ pTis Carcinoma in situ ou intramucoso
- ☐ p T1 Tumor invade submucosa
- ☐ pT2 Tumor invade muscular própria
- ☐ pT3 Tumor invade serosa ou tecido pericólico/perirretal
- ☐ pT4a Tumor perfura peritônio visceral
- ☐ pT4b Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas adjacentes

Linfonodos regionais (pN)

- ☐ pNx Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 Ausência de metástases para linfonos regionais
- ☐ pN1a Metástase em 1 linfonodo regional
- ☐ pN1 b Metástases em 2 a 3 linfonodos regionais
- ☐ pN1c Implantes tumorais na gordura pericólica, sem evidência de metástases em nódulos linfáticos
- ☐ pN2a Metástases em 4 a 6 linfonodos regionais
- ☐ pN2b Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais

Especificar: número de linfonodos examinados ___

número de linfonodos comprometidos ___

Metástases à distância (pM)

- ☐ pM1a Metástase para um órgão à distância, sem evidência de metástase peritonial. Especificar___
- ☐ pM1b Metástase para dois ou mais órgãos à distância, sem evidência de metástase peritonial. Especificar___
- ☐ pM1c Metástase para o peritônio, com ou sem evidências de metástases para órgãos à distância

Alterações patológicas adicionais

- ☐ Intestino não neoplásico sem anormalidades
- ☐ Adenoma(s)
- ☐ Retocolite ulcerativa idiopática: _com displasia _sem displasia
- ☐ Doença de Crohn
- ☐ Divertículos: _com diverticulite _ sem diverticulite
- ☐ Colite actínica
- ☐ Outros pólipos (especificar) _____

Estudos adicionais

- ☐ Análise imuno-histoquímica. Especificar _____
- ☐ Análise molecular. Especificar _____

Diagnóstico final (exemplo):

Produto de ressecção abdomino-perineal de reto:

Adenocarcinoma moderadamente diferenciado em topografia de reto (a 1,0 cm da linha pectínea). Lesão úlcero-infiltrativa residual (pós-quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes), medindo 8,3×4,8×2,3cm. Infiltração do mesorreto, distando 1,0 cm da margem radial (ypT3).

Sinais de involução tumoral parcial presentes com áreas de necrose tumoral e calcificação.

Invasão neoplásica de vasos linfáticos e perineural. Não identificada invasão de vasos sanguíneos.

Metástases para vinte e um (21) de trinta e sete (37) linfonodos dissecados em mesocólon e para um (01) de dois (02) linfonodos dissecados em fáscia pré-sacral enviados em separado (ypN2b).

Margens de ressecção cirúrgica proximal e distal livres de neoplasia.

Margem radial livre, distando cerca de 1,0 cm da neoplasia.

Colite crônica ulcerativa com alterações morfológicas compatíveis com etiologia actínica.

Estadiamento patológico: ypT2 ypN2b cM0, estádio IIIB.

VII. Comentários

1. Processamento macroscópico

Localizar a lesão ao exame externo e abrir a alça intestinal longitudinalmente pela borda mesentérica, sem transfixar a lesão (Figura 3). Marcar com corante a área mais profunda de invasão tumoral (margem radial) e as margens cirúrgicas proximal e distal.

A lesão deve ser fixada estendida sobre superfície (isopor ou outro suporte). Fazer cortes longitudinais da transição tumor/mucosa preservada proximal e distal (A). Fazer cortes perpendiculares da lesão para analisar a profundidade de invasão do tumor na parede do colón ou do reto e a margem radial, que corresponde à margem profunda da ressecção cirúrgica (B). Para os tumores do colón, a margem radial é a gordura mesentérica. Para os tumores do reto é a gordura perirretal.

Fazer cortes das margens proximal e distal. Se a distância do tumor for < 2cm, fazer corte longitudinal à margem cirúrgica. Se a distância do tumor for > 2cm, fazer corte paralelo à margem cirúrgica.

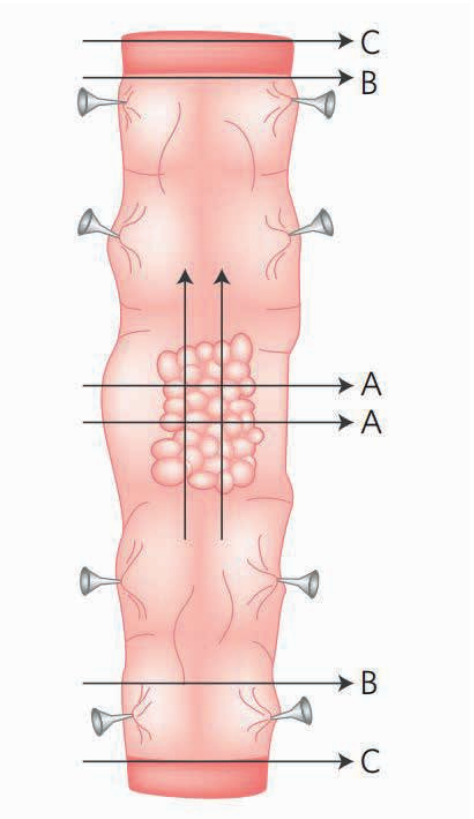


Figura 3 Processamento macroscópico.

2. Tipos histológicos

A classificação histológica utilizada neste protocolo é a proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2010. (ver VII 1)

Quando a neoplasia apresenta lagos de muco com revestimento epitelial parcial e/ou células neoplásicas soltas em mais de 50% da lesão, deve ser classificada como adenocarcinoma mucinoso/colóide. Este tipo de lesão pode apresentar número variável de células em anel de sinete. A classificação do adenocarcinoma mucinoso como lesão de alto grau (pouco diferenciado) com base na formação de glândulas e atipias celulares é questionável. O melhor é classificá-lo como adenocarcinoma mucinoso sem graduação da diferenciação.

Quando há células em anel de sinete em mais de 50% da lesão, a neoplasia deve ser classificada como carcinoma de células em anel de sinete, que é considerada lesão de alto grau (pouco diferenciada).

O carcinoma medular tem prognóstico relativamente melhor que os demais tipos histológicos. Não deve ser classificado como carcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado. É um tipo histológico distinto, associado à instabilidade de microssatélites, que indica defeitos nos genes de reparo do DNA. As células neoplásicas dispõem-se em blocos sólidos, arranjos trabeculares ou organóides, sem evidências imunohistoquímicas de diferenciação neuroendócrina. Outra característica é o grande número de linfócitos intratumorais. Pode ocorrer de forma esporádica ou associado à HNPCC.

O carcinoma indiferenciado apresenta menos de 5% de formações glandulares, em geral, com células neoplásicas em cordões, ninhos e/ou trabéculas e extensas áreas de necrose tumoral associadas.

3. Análise molecular

A análise molecular não faz parte do estadiamento patológico do câncer do colón e do reto. Constitui informação complementar com utilidade preditiva de resposta terapêutica e avaliação prognóstica.

Os principais marcadores moleculares analisados no câncer do colón são: altos níveis de expressão de instabilidade de microssatélites (MSI –MSH-H) que se correlacionam com bom prognóstico e mutação no gene BRAF que sinaliza mau prognóstico. Mutações no gene Kras, Nras e BRAF estão relacionadas à resistência ao tratamento com anticorpo monoclonal ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) no câncer de colon avançado.

A investigação molecular de MSI pode ser combinada com análise imunohistoquímica para MSI para rastreamento do câncer de colon hereditário não associado à polipose (HNPCC – Síndrome de Lynch).

4. Critérios sugestivos de instabilidade de microssatélites

Características histopatológicas preditivas de instabilidade de microssatélites incluem a presença de infiltrado linfóide intratumoral (> 2 linfócitos/campo grande aumento), reação linfoide Crohn-like, padrão de crescimento medular, diferenciação mucinosa ou carcinoma de células em anel de sinete e lesão situada no colon direito. A identificação de tumores associados à instabilidade de microssatélites é importante visto que constitui critério de rastreamento para o câncer de colon hereditário não associado à polipose (HNPCC – Síndrome de Lynch). As diretrizes de Bethesda para detecção do HNPCC recomendam o teste de instabilidade de microssatélites em casos de câncer de colon e reto nas seguintes situações:

4. Câncer de colon e reto em paciente com idade inferior a 50 anos.
5. Presença de tumores sincrônicos, metacrônicos, ou de outras neoplasias associadas à HNPCC (carcinoma de endométrio, estômago, ovário, pâncreas, ureter e pélvis renal, trato biliar, intestino delgado) independentemente da idade.
6. Câncer de colon e reto com as características histológicas preditivas de instabilidade de microssatélites acima descritas.
7. Câncer de colon e reto em 1 ou mais parentes de primeiro grau de um indivíduo com HNPCC, com 1 dos tumores diagnosticado em indivíduo com idade inferior a 50 anos.
8. Câncer de colon e reto diagnosticado em 2 ou mais parentes de primeiro ou segundo grau de indivíduo com HNPCC, independentemente da idade.

Efeitos de tratamento

Regressão tumoral após terapia neoadjuvante no câncer de reto deve ser analisada somente no tumor primário. A área correspondente à neoplasia deve ser incluída totalmente para exame histopatológico. Evidências histológicas de regressão tumoral incluem: necrose, fibrose, calcificação, depósitos de hemossiderina, histiócitos xantomatosos, erosões e úlceras. Pools acelulares de mucina não são considerados como neoplasia residual.

O grau de regressão do tumor deve ser estimado segundo a tabela abaixo.

Tabela 2 Grau de Regressão do Tumor

Critério	Grau de Regressão do Tumor
Ausência de células neoplásicas viáveis	0 (Resposta completa)
Células neoplásicas isoladas ou em pequenos grupos	1 (Resposta moderada)
Neoplasia Residual com fibrose	2 (Resposta mínima)
Neoplasia Residual extensa, necrose mínima	3 (Ausência de Resposta)

Fonte: Modificado Ryan et al, 2005

5. **Depósitos tumorais** (extensão extramural descontínua)

Depósitos irregulares de tumor na gordura pericólica e perirretal são considerados como nódulos ou implantes satélites, relacionados à invasão linfovascular. Devem ser relatados na categoria N1c. Quando os nódulos forem arredondados, de bordas regulares, devem ser considerados como metástases em nódulos linfáticos, independentemente de suas dimensões.

Invasão venosa extramural deve ser relatada, pois constitui fator prognóstico independente com maior risco de metástases hepáticas (tributárias da veia porta).

6. **Estadiamento**

Os tumores que devem ser analisados neste sistema de estadiamento compreendem os adenocarcinomas do colon e do reto, o carcinoma neuroendócrino de alto grau e o carcinoma escamoso do colon e do reto. Não fazem parte deste sistema de estadiamento os linfomas, sarcomas, tumores neuroendócrinos de baixo grau, o carcinoma do apêndice cecal e o carcinoma anal.

Os critérios utilizados para o estadiamento das lesões compreendem T (tumor) N (nódulos linfáticos regionais) e M (metástases à distância). Não há fatores prognósticos adicionais.

A definição de metástases à distância foi ampliada pela AJCC (2017) com a inclusão de M1c para caracterizar as metástases para o peritônio como fator de mau prognóstico.

O prefixo *p* é utilizado para designar o estadiamento anátomopatológico do tumor. O prefixo *y* deve ser usado para os tumores estadiados após tratamento por quimio ou radioterapia. O prefixo *r* deve ser usado para designar recidiva do tumor. O prefixo *c* refere-se ao estadiamento clínico. O prefixo *a* refere-se ao estadiamento por exame de necropsia. O sufixo "m" refere-se à presença de tumores primários múltiplos (sincrônicos no mesmo órgão e deve ser referido entre parênteses: pT(m)NM

No estadiamento do carcinoma de colon e reto deve haver informação clínica da pesquisa de metástases à distância através do exame físico e/ou de métodos de imagem. O patologista não deve utilizar a designação pM0 pois esta categoria refere-se à ausência global de metástases no organismo.

Informações do exame patológico tais como ausência de linfonodos na peça cirúrgica examinada ou margem radial não analisada, devem ser incluídas no laudo pois são relevantes para o prognóstico e tratamento adequado.

Os marcadores moleculares não fazem parte do estadiamento patológico, visto não haver evidências de que sejam fatores prognósticos. Devem ser incluídos no laudo como informações complementares visando correlações futuras.

7.Grupos prognósticos (AJCC, 8a edição, 2017)

Na Tabela abaixo estão assinaladas em vermelho modificações em relação à edição anterior deste Manual de padronização de laudos histopatológicos.

T	N	M	Estadio TNM
Tis	No	Mo	0
T1-T2	No	Mo	I
T3	No	Mo	IIA
T4a	No	Mo	IIB
T4b	No	Mo	IIC
T1–T2	N1/N1c	Mo	IIIA
T1	N2a	Mo	IIIA
T3–T4a	N1/N1c	Mo	IIIB
T2–T3	N2a	Mo	IIIB
T1–T2	N2b	Mo	IIIB
T4a	N2a	Mo	IIIC
T3–T4a	N2b	Mo	IIIC
T4b	N1–N2	Mo	IIIC

Qquer T	Qquer N	M1a	IVA
Qquer T	Qquer N	M1b	IVB
Qquer T	Qquer N	M1c	IVC

VIII. Bibliografia

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon, 2010.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Handbook, 8th ed. New York: Springer, 2017.

Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA. Gastrointestinal and Liver Pathology, 2nd Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

Odze, DR, Goldblum JR. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, 3nd ed. Elsevier, 20014.

Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005 ;47:141-6.

CAPÍTULO 45

SISTEMA DIGESTIVO ESÔFAGO – NEOPLASIAS

Cristovam Scapulatempo Neto

Este protocolo deve ser utilizado em produtos de ressecção cirúrgica de esofagectomias e esôfago gastrectomias decorrentes de tumores epiteliais esofágicos, incluindo tumores neuroendócrinos bem diferenciados, assim como de tumores epiteliais da junção gastresofágica cujo centro tumoral não pode estar a mais de 2,0 cm da junção esofagogástrica.

Não é necessário o uso desse protocolo para as amostras provenientes de biópsia, biópsia excisional (incluindo ressecção e polipectomia endoscópica), espécime de ressecção primária sem câncer residual (pós neoadjuvância), tumores recidivados e espécimes de citologia.

Os seguintes tipos tumorais não devem ser reportados utilizando esse protocolo: 1- Tumor envolvendo a junção esofagogástrica (JEG), com o ponto médio do tumor distando mais de 2,0 cm da JEG. 2- Tumores cujo ponto médio está a menos de 2,0 cm da JEG, mas que não envolvem a JEG (Utilizar o protocolo de câncer gástrico).3- Linfoma (usar protocolo de Linfoma de Hodgkin ou não Hodgkin). 4- Tumor estromal gastrointestinal (usar o protocolo de GIST) e 5- Sarcoma não GIST (Usar o protocolo de Tumor de partes moles) .

Códigos de topografia

C15 Neoplasia maligna do esôfago
C15.0 Neoplasia maligna da porção cervical do esôfago (esôfago cervical)
C15.1 Neoplasia maligna da porção torácica do esôfago (esôfago torácico)
C15.2 Neoplasia maligna da porção abdominal do esôfago (esôfago abdominal)
C15.3 Neoplasia maligna do terço superior do esôfago
C15.4 Neoplasia maligna do terço médio do esôfago
C15.5 Neoplasia maligna do terço inferior do esôfago
C15.8 Neoplasia maligna do esôfago com lesão invasiva
C15.9 Neoplasia maligna do esôfago, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

No resumo clínico, é muito importante receber informações sobre fatores de risco, como: (1) tabagismo; (2) etilismo; (3) doença do refluxo gastroesofágico; (4) diagnóstico prévio de Barrett.

II. Exame Macroscópico

II.1 Procedimento

- ☐ **Ressecção endoscópica**
- ☐ Esofagectomia
- ☐ Esofagogastrectomia
- ☐ Outra (especificar):_____
- ☐ Não informado

II.2 Tamanho do espécime:___ x ___ x ___ cm.

II.3 Topografia do tumor (Selecionar todos que se aplicam) (Ver VII.1)

- ☐ Esôfago cervical (proximal)
- ☐ Esôfago médio, esôfago torácico superior
- ☐ Esôfago médio, esôfago torácico médio
- ☐ Esôfago médio, sem outra especificação
- ☐ Esôfago distal (esôfago torácico inferior)
- ☐ Junção esofagogástrica (JEG)
- ☐ Esôfago, sem outra especificação
- ☐ Outro (especificar) _____

II.4 Relação do tumor com a junção esofagogástrica (JEG) (Ver VII.1).

- ☐ O tumor está localizado totalmente dentro do esôfago tubular e não envolve a junção esofagogástrica
- ☐ O ponto médio do tumor está no esôfago distal e o tumor envolve a junção esofagogástrica.
- ☐ O ponto médio do tumor está na junção esofagogástrica.
- ☐ O ponto médio do tumor está localizado em até 2,0 cm no estômago proximal ou cárdia e o tumor envolve a junção esofagogástrica.*
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

* Caso o ponto médio do tumor esteja localizado a mais de 2,0 cm no estômago proximal ou se for localizado até 2,0 cm no estômago proximal e não envolva a JEG, utilizar o protocolo de Câncer gástrico.

II.5 Tamanho tumoral

- ☐ ___ x ___ x ___ cm
- ☐ Não é possível determinar (explicar)

II.6 Distância do centro tumoral até a transição esofagogástrica ____ cm

II.7 Distância do tumor até a margem proximal ____ cm

II.8 Distância do tumor até a margem distal ____ cm

II.9 Estruturas acometidas pelo tumor

- ☐ Mucosa
- ☐ Submucosa
- ☐ Muscular própria
- ☐ Adventícia
- ☐ Outras estruturas (especificar) _____

II.10 Outros achados

Descrever as características do tecido adjacente ao tumor, assim como outros achados macroscópicos significativos

III. Exame microscópico

III.1 Tipo histológico (ver VII.2)

- ☐ Adenocarcinoma
- ☐ Carcinoma adenoide cístico
- ☐ Carcinoma de células escamosas
- ☐ Carcinoma mucoepidermóide
- ☐ Carcinoma misto adenoneuroendócrino
- ☐ Carcinoma indiferenciado com componente glandular
- ☐ Carcinoma de células escamosas basalóide
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma de células fusiformes (células escamosas).
- ☐ Carcinoma verrucoso (células escamosas)
- ☐ Carcinoma indiferenciado com componente de células escamosas.
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células.
- ☐ Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado*
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado G1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado G2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado G3
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não é possível classificar o presente carcinoma

* Nota: Selecionar essa opção somente se não conseguir fazer o diferencial entre carcinoma neuroendócrino de grandes células ou de pequenas células.

III.2 Grau histológico (só quando aplicável) (vide VII.3) #

- ☐ G1: Bem diferenciado
- ☐ G2: Moderadamente diferenciado
- ☐ G3: Pouco diferenciado, indiferenciado.

Grau histológico não é aplicável ao carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermóide, tumor neuroendócrino bem diferenciado e carcinoma neuroendócrino de alto grau.

III.3 Extensão tumoral microscópica (ver Comentário VII.4)

- ☐ Tumor não evidenciado
- ☐ Displasia de alto grau/carcinoma in situ
- ☐ O tumor invade a lâmina própria
- ☐ O tumor invade a camada muscular da mucosa
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade além da camada muscular própria as partes moles peri esofágicas (camada adventícia)
- ☐ O tumor invade estruturas adjacentes (especificar) _____
- ☐ Não pode ser determinado

III.4 Margens cirúrgicas (ver VII.5)

III.4.1 Se todas as margens estão livres de carcinoma invasivo

Distância do carcinoma invasivo até a margem cirúrgica mais próxima ____ cm
Especificar a margem _____

III.4.2 Margem proximal

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
  - ☐ Livre de displasia
  - ☐ Comprometida por displasia escamosa de baixo grau
  - ☐ Comprometida por displasia escamosa de alto grau
  - ☐ Comprometida por displasia glandular de baixo grau
  - ☐ Comprometida por displasia glandular de alto grau
  - ☐ Comprometida por metaplasia intestinal (Esôfago de Barrett) sem displasia

III.4.3 Margem distal

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
  - ☐ Livre de displasia
  - ☐ Comprometida por displasia escamosa de baixo grau
  - ☐ Comprometida por displasia escamosa de alto grau
  - ☐ Comprometida por displasia glandular de baixo grau
  - ☐ Comprometida por displasia glandular de alto grau
  - ☐ Comprometida por metaplasia intestinal (Esôfago de Barrett) sem displasia

III.4.4 Margem circunferencial (adventícia) ou margem profunda

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo

III.4.5 **Demais margens cirúrgicas (somente se aplicável)**

Especifique a(s) margem(ns):_____

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo

III.5. **APENAS PARA RESSECÇÕES ENDOSCÓPICAS.**

III.5.1 Margens da mucosa

- ☐ Não pode(m) ser avaliada(s)
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
  - ☐ Livre de displasia
  - ☐ Comprometida por displasia escamosa de baixo grau
  - ☐ Comprometida por displasia escamosa de alto grau
  - ☐ Comprometida por displasia glandular de baixo grau
  - ☐ Comprometida por displasia glandular de alto grau
  - ☐ Comprometida por metaplasia intestinal (Esôfago de Barrett) sem displasia

III.5.2 Margem profunda

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo

III.6 Efeitos do tratamento prévio (ver Comentário VII.6)

- ☐ Presente
  - ☐ Ausência de tumor residual (resposta tumoral completa, escore 0)
  - ☐ Células isoladas ou raros grupos de células neoplásicas (resposta quase completa, escore 1)
  - ☐ Carcinoma residual com evidente regressão tumoral, mas mais que células tumorais isoladas ou raros grupamentos pequenos de células neoplásicas (Resposta parcial, escore grau 2)
- ☐ Ausente
  - ☐ Extenso tumor residual sem evidente regressão tumoral (resposta pobre ou ausência de resposta, escore 3)
- ☐ Não pode ser determinada

III.7 Invasão linfovascular

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Duvidosa

III.8 Invasão perineural

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Duvidosa

III.9 Linfonodos

- ☐ Não foram evidenciados linfonodos

□ Número de linfonodos examinados ____

□ Número de linfonodos comprometidos pela neoplasia____

Presença de transposição capsular tumoral

- ☐ Sim
- ☐ Não

III.10 Achados patológicos adicionais (selecionar todos que se aplicam)

- ☐ Nenhum identificado
- ☐ Metaplasia intestinal (esôfago de Barrett)
- ☐ Displasia de baixo grau
- ☐ Displasia de alto grau
- ☐ Esofagite (especificar tipo) ________
- ☐ Gastrite (especificar tipo) ________
- ☐ Outro (especificar) ________

IV. ESTADIAMENTO PATOLÓGICO (pTNM, AJCC 8ª edição) (nota H)

IV.1. Descritores TNM (requerido apenas quando aplicável) (selecione todos que se aplicam)

- ☐ __m (múltiplos tumores primários)
- ☐ __r (recidivado)
- ☐ __y (pós tratamento)

IV.2. TUMOR PRIMÁRIO (pT)

- ☐ pTx: Tumor não pôde ser acessado
- ☐ pT0: Ausência de evidência de tumor primário
- ☐ pTis: Displasia de alto grau
- ☐ pT1: Tumor infiltra a lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa
  - ☐ pT1a: Tumor invade a lâmina própria ou a muscular da mucosa
  - ☐ pT1b: Tumor invade a submucosa
- ☐ pT2: Tumor invade a muscular própria
- ☐ pT3: Tumor invade a adventícia
- ☐ pT4: Tumor invade estruturas adjacentes,
  - ☐ pT4a: Tumor invade a pleura, pericárdio, veia ázigos, diafragma ou peritônio
  - ☐ pT4b: Tumor invade outras estruturas adjacentes como aorta, corpo vertebral ou via aérea.

IV.3. LINFONODOS REGIONAIS (pN) (NOTA I).

- ☐ pNX: Linfonodos regionais não foram avaliados
- ☐ pN0: Ausência de metástases nos linfonodos regionais.
- ☐ pN1: Metástase em 1 ou 2 linfonodos regionais
- ☐ pN2: Metástase em 3 a 6 linfonodos regionais
- ☐ pN3: Metástase em 6 ou mais linfonodos regionais

1. TESTES AUXILIARES

V.1. A pesquisa do status HER-2 deve ser laudada de acordo com o guideline do Colégio americano de Patologistas (CAP).

V.2. Nos adenocarcinomas gástricos e da junção esofagogástrica avançados está aprovado o uso da imunoterapia anti PD1, Pembrolizumabe que só pode ser utilizado se o escore combinado positivo (CPS) for maior que 1, com base na expressão imunoistoquímica do anticorpo PDL-1, clone 22C3.

Diagnóstico final (exemplo)

Produto de esofagogastrectomia parcial + linfadenectomia periesofágica: adenocarcinoma grau 2, medindo 3 x 2,5 cm nos maiores eixos, comprometendo o cárdia, a transição esofagogástrica e o esôfago distal. O centro do tumor está localizado na junção esofagogástrica. O tumor se estende até a camada adventícia. Presença de infiltração tumoral angiolinfática e perineural. Mucosa adjacente do esôfago distal exibindo metaplasia intestinal com displasia de alto grau associada (esôfago de Barrett com displasia de alto grau). Presença de metástase em 3 dos 10 linfonodos (3/10) periesofágicos examinados, com transposição capsular. Ausência de neoplasia nos 10 linfonodos dissecados junto à pequena curvatura gástrica (0/10). Margens cirúrgicas proximal e distal livres de neoplasia, distando a mais próxima 5 cm (margem proximal). Margem circunferencial (adventícia) comprometida pela neoplasia.

Outros achados: gastrite superficial moderada em discreta atividade, associada ao H. pylori (+/3+), com metaplasia intestinal focal e sem atrofia da mucosa gástrica.

Estadiamento patológico: pT3, pN2.

VI. Estadiamento

VI.1 Estadiamento patológico (pTNM) (ver Comentário VII.7)

Descritores TNM

- ☐ m (tumores primários múltiplos)
- ☐ r (recidiva)
- ☐ y (pós-tratamento neoadjuvante)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Ausência de evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Displasia de alto grau
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria, camada muscular da mucosa ou submucosa
  - ☐ pT1a – O tumor invade a lâmina própria ou a camada muscular da mucosa
  - ☐ pT1b – O tumor invade a submucosa
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ pT3 – O tumor invade a camada adventícia
- ☐ pT4 – O tumor invade estruturas adjacentes (especificar) _____
  - ☐ pT4a – Tumor ressecável invadindo a pleura, pericárdio ou diafragma
  - ☐ pT4b – Tumor irressecável invadindo outras estruturas adjacentes, como aorta, corpo vertebral, traqueia e outros

pN – Linfonodos regionais (ver Comentário VII.8)

- ☐ pNX – Não pode ser avaliado
- ☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em 1 a 2 linfonodos regionais
- ☐ pN2 – 3 a 6 linfonodos envolvidos
- ☐ pN3 – 7 ou mais linfonodos envolvidos
- ☐ Não foram enviados ou dissecados linfonodos

pM – Metástase a distância

- ☐ Não aplicável
- ☐ pM1 – Presença de metástase a distância
- ☐ Especificar o(s) local(is), se conhecido(s) _____

VII. Comentários

VII.1 Localização

A TEG macroscópica muitas vezes não corresponde à junção da mucosa escamosa do esôfago com a mucosa colunar, por causa da frequente presença de epitélio glandular no esôfago distal. Como as divisões anatômicas do esôfago são definidas por limites anatômicos e relações com outras estruturas, pode não ser possível para o patologista determinar a localização exata do tumor a partir da amostra de ressecção.

Para tumores que envolvem a JEG, observações específicas devem ser anotadas a fim de tentar estabelecer o sítio exato de origem do tumor. A JEG é definida como a junção do esôfago tubular com o estômago, independentemente do tipo de epitélio presente no esôfago. O patologista deve tomar nota da máxima dimensão longitudinal da massa tumoral, da distância do centro do tumor à TEG e das proporções relativas da massa tumoral localizada no estômago e no esôfago. O esôfago abdominal é estadiado como esôfago torácico inferior.

Os carcinomas do esôfago cervical são estadiados como cânceres do esôfago torácico superior

A JEG macroscópica não corresponde à junção da mucosa esofágica e a mucosa colunar pois frequentemente nos espécimes cirúrgicos a mucosa colunar se estende ao esôfago distal. Temos que lembrar que as divisões anatômicas do esôfago são definidas por limites anatômicos com outras estruturas e por isso algumas vezes não conseguimos determinar a exata localização tumoral no espécime de ressecção.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define que tumores esofágicos são aqueles totalmente localizados acima da TEG e que tumores gástricos proximais são aqueles localizados totalmente abaixo da JEG (Hamilton e Aaltonen, 2000). Tumores que cruzam a JEG são classificados como tumores da JEG. Um sistema alternativo proposto por Siewert et al. (2000) divide os adenocarcinomas envolvendo a JEG em três categorias, baseadas no centro do tumor:

☐ Tipo I: Adenocarcinoma do esôfago distal, com ou sem infiltração da JEG.
• Tipo II: Verdadeiro adenocarcinoma do cárdia, surgindo um epitélio cárdico ou segmento curto de epitélio com metaplasia intestinal na JEG.
• Tipo III: Carcinoma gástrico subcárdico que infiltra a JEG e o esôfago distal.

Na AJCC 8ª edição, os tumores envolvendo a JEG que têm o ponto médio até 2,0 cm do cárdia/estômago proximal são estadiados como carcinomas do esôfago. Os carcinomas cujo epicentro é de mais de 2,0 cm da JEG, mesmo que a JEG seja envolvida, devem ser estadiados como carcinomas do estômago.

VII.2 Tipo histológico

Para consistência dos laudos, é recomendada a classificação da OMS.

O sistema de estádio TNM revisado para carcinoma do esôfago incorpora o grau e o tipo histológico nos grupos de estádio (ver Comentários VII.7). Tipos histológicos mistos, como carcinomas adenoescamosos, são estadiados usando o grupo de estadiamento para carcinomas epidermoides.

VII.2.1 Classificação da OMS para carcinomas do esôfago

– Carcinoma de células escamosas#

. Carcinomas de células escamosas.

. Carcinoma basalóide (células escamosas)

. Carcinoma adenoescamoso

. Carcinoma verrucoso (células escamosas)

. Carcinoma de células fusiformes (células escamosas)

. Carcinoma indiferenciado com componente escamoso

. Carcinoma indiferenciado

– Adenocarcinoma ##

. Adenocarcinoma

. Carcinoma mucoepidermóide

. Carcinoma adenoide cístico

. Carcinoma misto adenoneuroendócrino

. Carcinoma indiferenciado com componente glandular

– Outras histologias###

. Tumor neuroendócrino bem diferenciado

. OMS grau 1

. OMS Grau 2

. OMS grau 3

. Carcinoma neuroendócrino de alto grau

. Carcinoma neuroendócrino de grandes células.

. Carcinoma neuroendócrino de pequenas células.

. Carcinoma neuroendócrino cuja diferenciação entre grades células e pequenas células não pode ser realizada.

[#] Estadiar como carcinomas de células escamosas

[##] Estadiar como carcinomas adenocarcinomas

[###] Não usar os grupos de estadiamento para esses tumores

VII.3 Grau histológico

Os graus para o carcinoma epidermoide são:

- ☐ Grau X – Grau não pode ser avaliado.
- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado.
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado.
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado, indiferenciado e indiferenciado com componente escamoso.

Se houver variações de diferenciação no tumor, o grau mais alto (menos favorável) deve ser atribuído.

Para os adenocarcinomas, é sugerido o seguinte sistema de graduação, baseado na proporção de glândulas no tumor:
• Grau X – O grau não pode ser avaliado.
• Grau 1 – Bem diferenciado (mais de 95% do tumor é composto por glândulas)
• Grau 2 – Moderadamente diferenciado (50 a 95% do tumor é composto por glândulas)
• Grau 3 – Pouco diferenciado (49% ou menos do tumor é composto por glândulas), indiferenciado com componente glandular

Para fins de estadiamento, todos os carcinomas indiferenciados são estadiados como carcinomas de células escamosas grau 3 ou adenocarcinomas grau 3 quando tem componente glandular. Carcinomas neuroendócrinos de pequenas e de grandes células não são graduados, por serem carcinomas de alto grau por definição. Em geral, os carcinomas mucoepidermoides e adenoides císticos do esôfago não são graduados.

Os tumores neuroendócrinos (NETs) primários do esôfago são extremamente raros . A classificação da OMS dos NETs do trato digestivo pode ser utilizada para graduar esses tumores. OMS Grau 1 são tumores < 2mitoses por 10 CGA e Ki-67<3%, os OMS Grau 2 tem de 2 a 20 mitoses em 10 CGA ou Ki-67 entre 3% e 20% e os raros OMS Grau 3 tem > 20 mitoses em 10 CGA ou Ki-67 >20%.

O sistema de estadiamento TNM revisado para carcinomas do esôfago incorpora o tipo histológico e o grau tumoral nos grupos de estadiamento (ver VII.7). Para propósitos de estadiamento, carcinomas grau 4 (carcinomas indiferenciados) são estadiados como carcinomas epidermoides grau 3. Tumores grau X são agrupados como carcinomas grau 1.

VII.4 Extensão tumoral

Para propósito de dados nos laudos, o esôfago de Barrett com displasia de alto grau, em uma ressecção de esôfago, deve ser laudado como carcinoma in situ. A expressão "carcinoma in situ" não é amplamente utilizada em lesões neoplásicas glandulares do trato gastrointestinal, mas é mantida para propósito de bancos de dados de registro tumoral, como especificado pela lei em muitos estados norte-americanos. A presença de invasão da lâmina própria pode ser muito difícil de ser avaliada em neoplasias glandulares no esôfago. A camada muscular da mucosa é comumente duplicada e espessada no esôfago de Barrett; a invasão dessa camada não pode ser erroneamente interpretada como invasão da camada muscular própria. Deve-se observar que a camada muscular da mucosa varia em organização de feixes relativamente esparsos de músculo liso no esôfago cervical a uma rede reticulada espessa no esôfago distal.

VII.5 Margens

Margens incluem a radial, a proximal e a distal. A margem radial representa a margem de partes moles da camada adventícia mais próxima ao local de maior profundidade de invasão tumoral. As secções para avaliar as margens proximal e distal podem ser realizadas em duas orientações: (1) secção paralela à margem; ou (2) secção longitudinal, perpendicular à margem. Dependendo da proximidade do tumor à margem cirúrgica, selecionar a orientação que demonstrará de forma mais clara o status da margem. A distância do limite do tumor à(s) margem(ns) mais próxima(s) deve ser medida. As margens proximal e distal devem ser avaliadas nos casos de esôfago de Barrett e nos casos de displasia escamosa ou glandular. Para ajudar a avaliação, as margens devem ser marcadas com tinta e isso deve estar descrito na descrição macroscópica.

VII.6 Alterações decorrentes do tratamento

A resposta tumoral à prévia quimioterapia ou radioterapia deve ser reportada. No entanto, o sistema de graduação de resposta tumoral ainda não foi estabelecido e, em geral, um sistema de três categorias provê boa reprodutibilidade interobservador (Ryan et al., 2005). É sugerido o sistema apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 Sistema de graduação de resposta tumoral.

Descrição	Grau de regressão tumoral
Ausência de células tumorais viáveis	0 (resposta completa)
Células isoladas ou pequenos grupamentos	1 (resposta moderada) de células tumorais viáveis
Fibrose substituindo parte do tumor	2 (resposta mínima)
Ausência ou mínima quantidade de células	3 (resposta pobre) de células tumorais não viáveis. Câncer residual extenso

Lagos de mucina acelular podem estar presentes após a quimiorradioterapia, mas não devem ser interpretados como tumor residual.

Esse protocolo não impede a utilização de outros sistemas de avaliação da resposta tumoral (Brücher et al., 2006; Hermann et al., 2006; Wu et al., 2007).

VII.7 TNM e grupamentos de estádio/prognóstico anatômicos

O sistema de estadiamento TNM para carcinoma esofágico da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da International Union Against Cancer (UICC) é recomendado.

O estadiamento patológico é geralmente realizado após a ressecção cirúrgica do tumor primário, depende da documentação patológica da extensão anatômica da doença e se o tumor foi completamente ressecado ou não. Se um tumor biopsiado é irressecável por qualquer razão e se o maior T e N ou se a categoria M1 do tumor puder ser confirmado microscopicamente, os critérios para a classificação patológica e o estadiamento podem ser aplicados sem a total remoção do tumor primário.

VII.7.1 Descritores TNM

Para a identificação de casos especiais de classificações TNM ou pTNM, o sufixo m e os prefixos y, r e a são usados. Entretanto, eles não afetam o agrupamento de estádio, somente indicam casos que necessitam de uma avaliação à parte.

O sufixo m indica a presença de múltiplos tumores primários em um único sítio e é referido entre parênteses: pT(m)NM.

O prefixo y indica os casos nos quais a classificação é realizada durante ou após a terapia de multimodalidade (p. ex., quimioterapia neoadjuvante, radioterapia ou ambas). As categorias cTNM ou pTNM são identificadas pelo prefixo y. Os estadiamentos ycTNM ou ypTNM categorizam a extensão do tumor atualmente presente no momento do exame. A categorização y não é uma estimativa do tumor antes da terapia de multimodalidade.

O prefixo r indica que o tumor é recidivado quando estadiado após a documentação de um intervalo livre de doença: rTNM.

O prefixo a designa o estádio determinado na autópsia: aTNM.

VII.7.2 Consideração da categoria N

O espécime proveniente de uma linfadenectomia mediastinal vai normalmente conter 7 ou mais linfonodos regionais. O número mínimo de linfonodos necessários para adequadamente estadiar o câncer esofágico ainda não foi determinado. As partes moles periesofágicas deve der dissecadas na busca do maior número possível de linfonodos. Para aumentar o número de linfonodos avaliados, o tecido adiposo pode ser incluído para avaliação histológica, principalmente nos casos que foram submetidos a neoadjuvância, que provoca atrofia e fibrose dos linfonodos.

VII.7.3 Estadiamento do carcinoma epidermoide

Tabela 2 Estadiamento do carcinoma epidermoide.

Estádio	T	N	M	G	Localização
0	Tis	N0	M0	1	Qualquer
IA	T1a	N0	M0	1 ou X	Qualquer
IB	T1a	N0	M0	2 ou 3	Qualquer
	T1b	N0	M0	Qualquer	Qualquer
	T2	N0	M0	1	Qualquer
IIA	T2	N0	M0	2,3 ou X	Superior, médio
	T3	N0	M0	Qualquer	Inferior
	T3	N0	M0	1	Superior, médio
IIB	T3	N0	M0	2 ou 3	Superior, médio
	T3	N0	M0	X	Qualquer
	T3	NO	MO	Qualquer	Desconhecida
	T1	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIA	T1	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T2	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIB	T2	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T3	N1-2	MO	Qualquer	Qualquer
	T4a	N0-1	M0	Qualquer	Qualquer
IVA	T4a	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4b	N0-2	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer T	N3	M0	Qualquer	Qualquer
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer	Qualquer

M0: ausência de metástase à distância.

VII.7.4 Estadiamento do adenocarcinoma

Tabela 3 Estadiamento do adenocarcinoma.

Estádio	T	N	M	G
0	Tis (DAG)	N0	M0	N/A
IA	T1	N0	M0	1 ou X
IB	T1a	N0	M0	2
	T1b	N0	M0	1, 2 ou X
IC	T1	NO	MO	3
	T2	NO	MO	1 ou 2
IIA	T2	N0	M0	3 ou X
IIB	T1	N1	M0	Qualquer G
	T3	N0	M0	Qualquer G
IIIA	T1	N2	M0	Qualquer G
	T2	N1	M0	Qualquer G
IIIB	T2	N2	M0	Qualquer G
	T3	N1-2	MO	Qualquer G
	T4a	N0-1	M0	Qualquer G
IV A	T4a	N2	M0	Qualquer G
	T4b	N0-2	M0	Qualquer G
	Qualquer	N3	M0	Qualquer G
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

DAG: displasia de alto grau.

O grupamento por estádio: ypTNM (Se aplica a carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma).

Estádio	T	N	M
I	To-2	No	Mo
II	T3	No	Mo
IIA	TO-2	N1	Mo
IIB	T3	N1	Mo
	To-3	N2	MO
	T4a	NO	MO
IVA	T4a	N1-2, NX	Mo
	T4b	No-2	Mo
	Qualquer T	N3	Mo
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

VII.8 Linfonodos regionais

Os linfonodos regionais se estendem dos linfonodos cervicais periesofágicos para o esôfago cervical, dos linfonodos celíacos para o esôfago distal. O número de linfonodos envolvidos é um indicador de pior prognóstico em análise multivariada. A presença de extensão extranodal pode identificar um subgrupo de pacientes com linfonodos positivos com prognóstico ainda pior.

VIII. Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Adenocarcinomas of the distal esophagus and "gastric cardia" are predominantly esophageal carcinomas. Am J Surg Pathol. 2007;31(4):569-575.

Mattioli S, Ruffato A, Di Simone MP, et al. Immunopathological patterns of the stomach in adenocarcinoma of the esophagus, cardia, and gastric antrum: gastric profiles in Siewert type I and II tumors. Ann Thorac Surg. 2007;83(5):1814-1819.

Carneiro F, Chaves P. Pathologic risk factors of adenocarcinoma of the gastric cardia and gastroesophageal junction. Surg Oncol Clin North Am. 2006;15(4):697-714.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.

Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. Surg Oncol Clin North Am. 2006;15(4):751-764.

Glickman JN, Fox V, Antonioli DA, Wang HH, Odze RD. Morphology of the cardia and significance of carditis in pediatric patients. Am J Surg Pathol. 2002;26(8):1032-1039.

Keeney S, Bauer TL. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Surg Oncol Clin North Am. 2006;15(4):687-696.

Abraham SC, Krasinskas AM, Correa AM, et al. Duplication of the muscularis mucosae in Barrett esophagus: an underrecognized feature and its implication for staging of adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2007;31(11):1719-1725.

Nagai K, Noguchi T, Hashimoto T, Uchida Y, Shimada T. The organization of the lamina muscularis mucosae in the human esophagus. Arch Histol Cytol. 2003;66(3):281-288.

Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005;47(2):141-146.

Brucher BLDM, Becker K, Lordick F, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. Cancer. 2006;106(10):2119- 2127.

Hermann RM, Horstmann O, Haller F, et al. Histomorphological tumor regression grading of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use? Dis Esoph. 2006;19(5):329-334.

Wu T-T, Chirieac LR, Abraham SC, et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. Am J Surg Pathol. 2007;31(1):58-64.

Christein JD, Hollinger EF, Millikan KW. Prognostic factors associated with resectable carcinoma of the esophagus. Am Surg. 2002;68(3):258-262; discussion 262-263.

Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. Cancer. 2006;106(5):1017-1025.

Lagarde SM, ten Kate FJW, de Boer DJ, Busch ORC, Obertop H, van Lanschot JJB. Extracapsular lymph node involvement in node-positive patients with adenocarcinoma of the distal esophagus or gastroesophageal junction. Am J Surg Pathol. 2006;30(2):171-176.

CAPÍTULO 46

SISTEMA DIGESTIVO ESTÔMAGO – NEOPLASIAS

Daniel Cury Ogata

Códigos de topografia

C16 Estômago
C16.1 Fundo do estômago
C16.2 Corpo do estômago
C16.3 Antro
C16.4 Piloro
C16.5 Pequena curvatura, SOE
C16.6 Grande curvatura, SOE
C16.8 Estômago com lesão invasiva
C16.9 Estômago, SOE

I. Identificação e resumo clínico

II.Dados clínicos relevantes

II.1 História familiar de câncer gástrico

☐ Ausente
☐ Presente
Parentesco _____
Idade ao diagnóstico _____
☐ Ignorado

II.2 Cirurgia gástrica prévia

☐ Não realizada
☐ Diagnóstico
Data ___/___ /___

II.3 Biópsia endoscópica prévia

☐ Não realizada
☐ Diagnóstico
Data ___/___ /___

II.4 História de doença gástrica prévia

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
  - ☐ Gastrite atrófica
  - ☐ Tipo autoimune
  - ☐ Tipo ambiental
  - ☐ Tipo não definido
  - ☐ Metaplasia intestinal
- ☐ Úlcera gástrica
- ☐ Anastomose (especificar) _____
- ☐ Outra (especificar) _____

II.5 Pesquisa de *Helicobacter pylori*

- ☐ Não realizada
- ☐ Resultado

Metodologia aplicada (especificar) _____

II.6 Tratamento prévio

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

II.7 Estudos moleculares (biomarcadores)

II.7.1 Pesquisa imuno-histoquímico ou por hibridização *in situ* do HER2

- ☐ Realizado
- ☐ Não realizado

II.7.2 Pesquisa de instabilidade de microssatélites

- ☐ Realizado
- ☐ Não realizado

II.7.3 Pesquisa imuno-histoquímica (clone 22C3) do PD-L1

- ☐ Realizado
- ☐ Não realizado

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia endoscópica ou a céu aberto
- ☐ Mucosectomia
- ☐ Gastrectomia parcial proximal
- ☐ Gastrectomia parcial distal
- ☐ Gastrectomia total
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.Exame macroscópico

IV.1 Tamanho do espécime ___ x ___ x ___ cm

- ☐ Grande curvatura ___ cm
- ☐ Pequena curvatura ___ cm
- ☐ Outros segmentos (especificar) _____

IV.2 Lesão

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Única
- ☐ Múltipla

Medidas ___ x ___ x ___ cm

Distância da margem de ressecção mais próxima _____

Localização

Fundo

- ☐ Parede anterior
- ☐ Parede posterior

Corpo

- ☐ Parede anterior
- ☐ Parede posterior
- ☐ Pequena curvatura
- ☐ Grande curvatura

Antro

- ☐ Parede anterior
- ☐ Parede posterior
- ☐ Pequena curvatura
- ☐ Grande curvatura
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não especificada

IV.3 Tipo macroscópico

IV.3.1 Precoce

- ☐ Tipo I (protuso)
- ☐ Tipo II (superficial)
  - ☐ IIa – Elevado
  - ☐ IIb – Plano
  - ☐ IIc – Deprimido
- ☐ Tipo III (ulcerado)
- ☐ Tipos mistos ou combinados

IV.3.2 Avançado (Borrmann) (Figura 1 e Tabela 1)

- ☐ I – Vegetante/polipóide
- ☐ II – Ulcerado
- ☐ III – Úlcero-infiltrativo
- ☐ IV – Infiltrativo tipo linite plástica

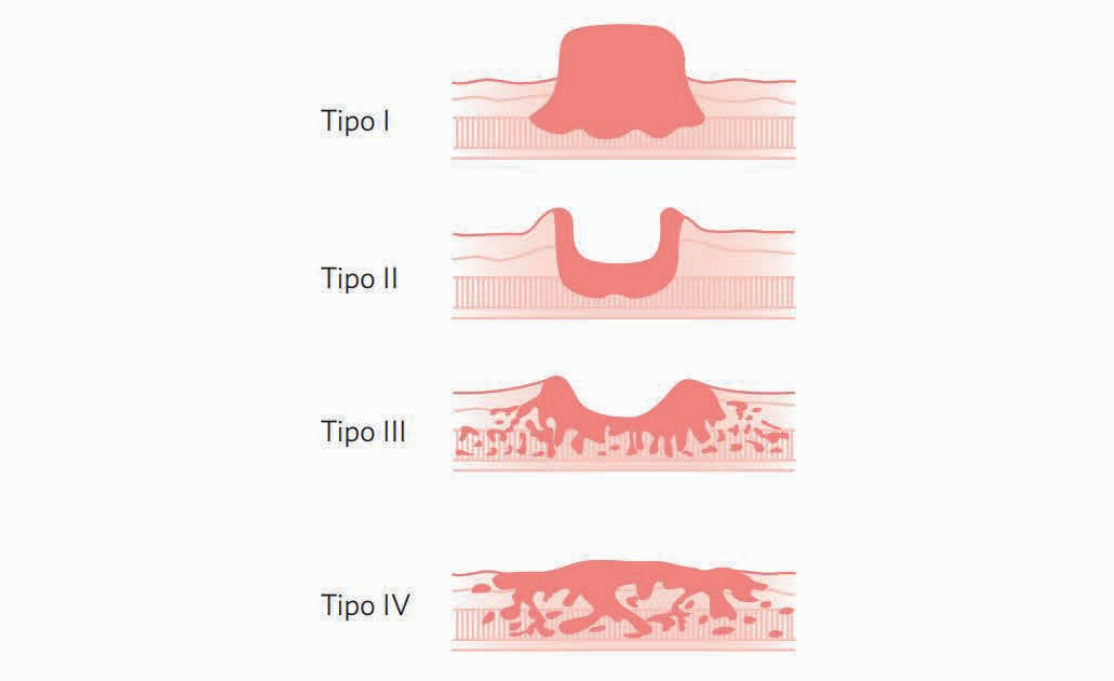


Figura 1 Tipos macroscópicos da neoplasia avançada.

Tabela 1 Descrição dos tipos macroscópicos do carcinoma gástrico precoce.

Tipos	Desenho esquemático	Descrição
I		Protuso
IIa		Superficialmente elevado
IIb		Superficialmente plano
IIc		Superficialmente deprimido
III		Ulcerado
Mistos	(IIc + III, III + IIc, etc.)	

IV.4 Mucosa não neoplásica

- ☐ Preservada
- ☐ Alterada (especificar) _____

IV.5 Linfonodos

- ☐ Não identificados
- ☐ Presentes
  - ☐ Grande curvatura (grande curvatura, grande omento, gastroduodenal, gastroepiploicos, pilóricos e duodenopancreáticos)
  - ☐ Pancreáticos e esplênicos (pancreatocolienal, peripancreáticos e esplênicos)
  - ☐ Pequena curvatura (pequena curvatura, pequeno omento, gástrica esquerda, cardioesofágicos, hepáticos, celíacos e hepatoduodenais)
  - ☐ Outros (retropancreáticos, mesentéricos, para-aórticos) _____

IV.6 Processamento macroscópico

Além dos procedimentos de rotina, recomenda-se:

☐ Localizar a lesão ao exame macroscópico e abrir longitudinalmente pela grande curvatura sem transfixar a lesão; pintar com corante as margens distal e proximal.
• Fazer cortes que incluam o tumor em toda a sua profundidade; incluir fragmentos representativos das margens radial, proximal e distal.
• Assegurar-se de incluir fragmentos da transição entre a lesão e a mucosa não neoplásica.
• Representar fragmentos da mucosa não neoplásica. Se possível, representar corpo e antro, incluindo pequena e grande curvatura.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

- ☐ Adenocarcinoma
- ☐ Classificação de *Laurén*
  - ☐ Tipo intestinal
  - ☐ Tipo difuso (inclui carcinoma pouco coeso, classificado como >50% das células com morfologia de anel de sinete)
  - ☐ Tipo misto (proporções semelhantes dos componentes intestinal e difuso)
- ☐ Classificação alternativa opcional (baseado na classificação da OMS*)
  - ☐ Papilar
  - ☐ Tubular (intestinal)
  - ☐ Mucinoso (>50% formado por componente mucinoso)
  - ☐ Carcinoma pouco coeso (incluindo carcinomas difusos, com células em anel de sinete e outras variantes)
  - ☐ Misto (mistura discreta de componentes glandulares [tubular/papilar] com células em anel de sinete ou pouco coesas)
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma com estroma linfoide (carcinoma medular)
- ☐ Adenocarcinoma hepatoide
- ☐ Carcinoma escamoso
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- ☐ Carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado#
- ☐ Carcinoma adenoneuroendócrino misto
- ☐ Outro tipo neuroendócrino não listado (especificar): _____

*Organização Mundial da Saúde

Nota: selecionar essa opção apenas quando os componentes de pequenas ou grandes células não podem ser determinados.

V.2 Grau histológico

- ☐ G1 (bem diferenciado)
- ☐ G2 (moderadamente diferenciado)
- ☐ G3 (pouco diferenciado)
- ☐ GX (não pode ser determinado)
- ☐ Não aplicável

V.3 Extensão microscópica da neoplasia

- ☐ Ausência de tumor primário residual
- ☐ Displasia de alto grau/carcinoma in situ
- ☐ O tumor invade a lâmina própria
- ☐ O tumor invade a muscular da mucosa
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade o tecido conectivo subseroso sem envolvimento do peritônio visceral ou estruturas adjacentes
- ☐ O tumor penetra a serosa (peritônio visceral)
- ☐ O tumor invade diretamente órgãos ou estruturas adjacentes (especificar)#

Estruturas adjacentes do estômago incluem: baço, cólon transverso, fígado, diafragma, pâncreas, parede abdominal, glândula adrenal, rim, intestino delgado e retroperitônio. Extensão intramural para esôfago ou duodeno não é considerada como invasão para estruturas adjacentes. Nestes casos, a classificação continuará baseada na maior profundidade de invasão.

V.4 Invasão vascular

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

V.5 Invasão perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada

V.6 Margens cirúrgicas#

- ☐ Todas as margens encontram-se livres de carcinoma invasivo, carcinoma in situ ou displasia de baixo grau
  - ☐ Distância da menor margem em relação ao componente invasivo: ___ cm (especificar)
- ☐ Comprometida por carcinoma invasivo (especificar)
- ☐ Comprometida por carcinoma *in situ* (especificar)
- ☐ Comprometida por displasia de baixo grau (especificar)

As margens avaliadas podem ser: proximal, distal, omental (radial), mucosa, profunda e outras. Se todas as margens forem identificadas, elas devem ser reportadas individualmente no laudo anatomopatológico.

V.7 Efeitos de tratamento (carcinomas tratados com terapia neoadjuvante)

- ☐ Sem tratamento prévio
- ☐ Presentes
- ☐ Ausência de células tumorais residuais viáveis (resposta completa, escore 0)
- ☐ Células neoplásicas isoladas ou raros pequenos grupos de células neoplásicas (resposta quase completa, escore 1)
- ☐ Extensa neoplasia residual, sem evidências de regressão tumoral (resposta pobre ou sem resposta, escore 3)
- ☐ Não pode ser determinado

V.8 Linfonodos

- ☐ Sem tratamento prévio
- ☐ Presentes
  - ☐ Ausência de células tumorais residuais viáveis (resposta completa, escore 0)
  - ☐ Células neoplásicas isoladas ou raros pequenos grupos de células neoplásicas (resposta quase completa, escore 1)
  - ☐ Extensa neoplasia residual, sem evidências de regressão tumoral (resposta pobre ou sem resposta, escore 3)

V.9 Mucosa adjacente

- ☐ Metaplasia intestinal (especificar)*
- ☐ Sistema de classificação de gastrites OLGA+: Estádio ____
- ☐ Sistema de classificação de gastrites OLGIM+: Estádio ____
  - ☐ Displasia de baixo grau (especificar)#
  - ☐ Displasia de alto grau (especificar)#
  - ☐ Gastrite associada ao *Helicobacter pylori*
  - ☐ Outro tipo de gastrite (especificar) _____
- ☐ Pólipos (especificar número, tamanho e tipo) _____
- ☐ Outros achados (especificar) _____

* Deve-se determinar o tipo de metaplasia intestinal (completa *vs.* Incompleta) e extensão, focal, multifocal e difusa.

+ Utilizar as classificações OLGA e OLGIM quando houver representação adequada do corpo e antro.

Especificar se a displasia é do tipo intestinal (adenomatosa) ou do tipo gástrica

1. Estudos moleculares (biomarcadores)

VI.1 Pesquisa imuno-histoquímica para HER2

- ☐ Não realizada
- ☐ Negativa (escore 0)
- ☐ Negativa (escore 1+)
- ☐ Duvidosa (escore 2+)
- ☐ Positiva (escore 3+)

VI.2 Pesquisa de hibridização *in situ* para HER2

- ☐ Não realizada
- ☐ Não amplificada
- ☐ Amplificada (ERBB2)
  - ☐ Quantidade de células contadas: _____
  - ☐ Média de sinais de HER2 por célula _____
  - ☐ Média de sinais do CEP17 por célula _____
  - ☐ Razão do HER2/CEP17 _____

VI.3 Pesquisa imuno-histoquímica de instabilidade de microssatélites

- ☐ Não realizada
- ☐ Não foram encontradas perdas nucleares nas expressões das proteínas relacionadas com os genes de reparo do DNA
- ☐ Perda nas expressões nucleares das proteínas MLH1 e PMS2
- ☐ Perda na expressão nuclear da proteína PMS2
- ☐ Perda nas expressões nucleares das proteínas MSH2 e MSH6
- ☐ Perda na expressão nuclear da proteína MSH6

VI.4 Pesquisa imuno-histoquímica (clone 22C3) da expressão do PD-L1

- ☐ Expressor de PD-L1 (CPS> ou =1)
- ☐ Sem expressão de PD-L1 (CPS<1)

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de gastrectomia total com linfadenectomia:

- ☐ Adenocarcinoma gástrico avançado, medindo 5,5 x 3,5 cm, localizado na incisura angular
- ☐ Padrão macroscópico (*Borrmann*): tipo III (úlcero-infiltrante)
- ☐ Classificação de *Láuren:* Tipo intestinal
- ☐ Classificação opcional alternativa (baseado na OMS): Tipo intestinal
- ☐ Grau histológico: G2 (moderadamente diferenciado)
- ☐ Efeito de tratamento prévio: sem tratamento prévio
- ☐ Extensão microscópica da neoplasia: o tumor invade a camada muscular própria
- ☐ Invasão vascular: detectada (linfática)
- ☐ Infiltração perineural: não detectada
- ☐ Mucosa adjacente: Gastrite crônica atrófica, *pylori* negativo (Sistema de graduação para gastrite OLGA: Estádio IV; Sistema de graduação para gastrite OLGIM: Estádio IV)
- ☐ Margem omental (radial): livre
- ☐ Margem distal: livre
- ☐ Margem proximal: livre
- ☐ Distância do carcinoma invasivo à menor margem: 0,8 cm (omental)
- ☐ Linfonodos da pequena curvatura: livres de metástases (00/12)
- ☐ Linfonodos da grande curvatura: livres de metástases (00/18)
- ☐ Estadiamento patológico (pTNM, *AJCC* 8ª Edition*): pT2 pN0 pMx

**American Joint Comitee on Cancer*

VIII. Comentários

VIII.1 Classificação TNM dos carcinomas gástricos#

T – Tumor primário

- ☐ pTx – Não disponível
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma in situ (incluindo displasia de alto grau): neoplasia intraepitelial sem invasão da lâmina própria
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria, a muscular da mucosa ou submucosa
  - ☐ pT1a – O tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa
  - ☐ pT1b – O tumor invade a submucosa
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ pT3 – O tumor penetra o tecido conectivo subseroso, sem invasão do peritônio visceral ou estruturas adjacentes
- ☐ pT4 – O tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes
  - ☐ pT4a – O tumor invade a serosa (peritônio visceral)
  - ☐ pT4b – O tumor invade estruturas adjacentes

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não disponíveis
- ☐ pN0 – Metástase linfonodal não identificada
- ☐ pN1 – Metástases em 1 ou 2 linfonodos perigástricos
- ☐ pN2 – Metástases em 3 a 6 linfonodos (peritônio visceral)
- ☐ pN3 – Metástases em mais de 6 linfonodos
  - ☐ pN3a – Metástases em 7 a 15 linfonodos regionais
  - ☐ pN3b – Metástases em mais de 15 linfonodos regionais

M – Metástase a distância

- ☐ M0 – Não identificada
- ☐ M1 – Presente##

[#]**Nota**: Para identificação de casos especiais, são utilizados os prefixos y, r e a e o sufixo m. O prefixo y afeta o estadiamento patológico, segundo a 8ª edição do AJCC. O sufixo m deve ser reservado para os casos de tumores múltiplos no mesmo sítio, identificado entre parênteses (p. ex.: pT(m)NM. O prefixo y indica os casos que vão ser estadiados durante ou depois de terapias multimodais. O prefixo r é utilizado para neoplasias recorrentes e o prefixo a, quando a neoplasia é um achado de autópsia.

[##]**Nota:**Depósitos tumorais descontínuos, sem evidência de linfonodo residual e localizado no tecido subseroso adjacente ao carcinoma gástrico são considerados metástases em linfonodos regionais. Implantes nodulares na superfície peritoneal são considerados metástases a distância (M1). Acometimento de linfonodos intra-abdominais, como os retropancreáticos, mesentéricos e para-aórticos, são classificados como metástases a distância (M1).

VIII.2 Grupos prognósticos

Tabela 2 Grupos prognósticos do câncer gástrico

Grupo	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3a	M0
IIIB	T4b	N1 ou N2	M0
	T4a	N3a	M0
	T3	N3a	M0
	T1 ou T2	N3b	M0
IIIC	T4b	N3a ou N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T3	N3b	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 3 Grupos prognósticos do câncer gástrico pós-neoadjuvância (ypTNM)

Grupo	T	N	M
I	T1 ou T2	N0	M0
	T1	N1	M0
II	T1	N2 ou N3	M0
	T2	N1 ou N2	M0
	T3	N0 ou N1	M0
	T4a	N0	M0
III	T2	N3	M0
	T3	N2 ou N3	M0
	T4a	N1 à N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

IX.Considerações gerais

IX.1 Tumores da junção gastroesofágica (JGE)

A origem dos tumores da JGE (gástrica *versus* esofágica) é um assunto extremamente controverso na literatura, mas dados recentes favorecem a origem esofágica. Com base nesses achados e com o objetivo principal de melhor estadiamento da doença, o Colégio Americano de Patologistas (CAP) recomenda que estes tumores sejam estadiados de acordo com as diretrizes aplicadas aos tumores do esôfago.

IX.2 Tipos histológicos

A classificação de tumores do trato gastrointestinal revisada e publicada em 2010 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Tabela 3) inclui um novo subgrupo de tumores classificados como carcinomas de células pouco coesas, que incorpora o tipo difuso e de células em anel de sinete.

Tabela 3 Classificação histológica da OMS para os carcinomas do estômago.

Tipo tumoral	Achados histológicos
Adenocarcinoma	
Papilar	Exofítico, com extensões frondosas alongadas, contendo eixos fibrovasculares; geralmente são de baixo grau
Tubular	Túbulos ramificados tipo fendas ou dilatados; geralmente de baixo grau, embora a variante pouco diferenciada possa ser descrita

Carcinoma de células pouco coesas	Células tumorais infiltram como células isoladas únicas ou em pequenos agregados. Carcinomas com células em anel de sinete, são formados predominantemente por células contendo mucina citoplasmática que desloca o núcleo. Existem variantes de carcinoma pouco coesivo, que podem mimetizar infiltrado inflamatório mononuclear reacional ou linfoma
Mucinoso	Contém mais de 50% de mucina extracelular. Pode conter células em anel de sinete isoladas
Misto	Mistura de componentes morfológicos identificáveis, tais como: papilar, tubular e pouco coesivo
Carcinoma adenoescamoso	Mistura de componentes neoplásicos glandulares e escamosos; este ultimo deve compreender pelo menos 25% do volume tumoral
Carcinoma com estroma linfóide (carcinoma medular)	Estruturas glandulares pouco desenvolvidas, associada à proeminente infiltrado linfoide no estroma. Associado com infecção pelo vírus do Epstein-Barr, podendo ter um prognóstico mais favorável
Adenocarcinoma hepatóide	Células tumorais eosinofílicas e poligonais, lembrando hepatócitos; pode expressar alfa-fetoproteína
Carcinoma escamoso	Formas queratinizantes e não queratinizantes são encontradas
Carcinoma indiferenciado	Carcinoma de alto grau que não pode ser classificado como adenocarcinoma, carcinoma escamoso, ou outras variantes
Carcinoma neuroendócrino	Carcinoma de alto grau, com expressão difusa para sinaptofisina e focal para a cromogranina A. Esses tumors exibem alto índice mitótico (>20 por 10 campos de grande aumento, ou ki-67>20%), marcante atipia nuclear e podem ter focos de necrose.
Neuroendócrino de grandes células	Células tumorais são grandes, com moderada quantidade de citoplasma, e pode conter proeminente nucléolo
Neuroendócrino de pequenas células	Células tumorais são pequenas, com cromatina finamente granular e nucléolo indistinto
Adenoneuroendócrino misto	Composto por uma mistura de componentes formando glândulas e elementos neuroendócrinos malignos, com pelo menos 30% de cada componente. Identificação de células neuroendócrinas isoladas em adenocarcinomas por imuno-histoquímica, não qualifica como carcinoma misto

IX.3 Grau histológico

Para os adenocarcinomas, o sistema de graduação histológica é baseado na extensão da diferenciação glandular:

Grau 1 (bem diferenciados):

- ☐ As estruturas glandulares bem formadas representam mais de 95% do tumor.

Grau 2 (moderadamente diferenciados):

- ☐ As estruturas glandulares bem formadas representam entre 50 e 95% do tumor.

Grau 3 (pouco diferenciados):

- ☐ As estruturas glandulares bem formadas representam menos de 49% do tumor.

Os carcinomas de células em anel de sinete ou de células isoladas são tumores de alto grau e devem ser classificados como grau 3.

Na 8ª edição do *American Joint Cancer Comitee (AJCC),* os carcinomas indiferenciados foram agrupados juntamente com os carcinomas pouco diferenciados, como grau 3. Carcinomas neuroendócrinos de pequenas células, que eram classificados como grau 4, agora são considerados grau 3.

IX.4 Efeitos de tratamento

A resposta patológica tumoral à terapia neoadjuvante tem sido apontada como um dos principais fatores prognósticos. Seguindo as recomendações do CAP, um esquema com boa reprodutibilidade interobservador classifica de acordo com a quantidade de células tumorais residuais (Tabela 4).

Tabela 4 Graduação patológica de regressão tumoral.*

Achados histológicos	Graduação da resposta patológica
Ausência de células viáveis	0 (resposta completa)
Células tumorais isoladas ou em pequenos agrupamentos	1 (resposta moderada)
Blocos tumorais residuais em meio a áreas de fibrose	2 (resposta mínima)
Extenso componente tumoral residual	3 (pouca resposta ou sem resposta)

* **Nota:** Como existem diversos sistemas para graduação da regressão tumoral, recomenda-se que também seja semiquantificado, da melhor forma possível, o percentual da lesão composto por células neoplásicas, por fibrose/proliferação vascular/inflamação e por necrose.

IX.5 Marcadores biomoleculares

IX.5.1 HER2

Dados de estudos clínicos de fase III (ToGA, protocolo BO18255) demonstraram que pacientes com carcinomas gástricos HER2 superexpressos/amplificados que fizeram uso deste esquema terapêutico apresentaram redução do tamanho tumoral, diminuição das metástases abdominais e maior tempo de sobrevida global e livre de doença.

O sucesso do uso desta terapêutica depende principalmente de uma seleção criteriosa de pacientes que realmente terão algum benefício, evitando assim gastos desnecessários e efeitos colaterais indesejáveis.

A pesquisa da expressão e/ou amplificação de HER2 nos carcinomas gástricos deve ser determinada pela pesquisa da expressão proteica por imuno-histoquímica. A interpretação deve ser feita criteriosamente utilizando as recomendações específicas para os carcinomas gástricos, que mostram diferentes critérios em relação aos amplamente utilizados para os escores da mama e com diferenças de interpretação dependendo do tipo de material analisado (biópsia endoscópica versus peça cirúrgica).

Os casos com escore 2, classificados como duvidosos, devem ser obrigatoriamente submetidos a um exame de hibridização in situ.

Os testes de imuno-histoquímica ou hibridização in situ para o HER2 podem ser realizados em material proveniente de biópsias endoscópicas ou peças cirúrgicas, mas por causa da grande heterogeneidade tumoral, característica dos carcinomas gástricos, devem estar atentos ao número de fragmentos representativos do tumor presentes nas biópsias endoscópicas. O número mínimo recomendado é de seis fragmentos. Recomenda-se também retestar a pesquisa de HER2 nas peças cirúrgicas, nos casos com resultados negativos pesquisados nas biópsias endoscópicas.

Os testes de hibridização in situ (fluorescente ou em campo claro) devem ser feitos, preferencialmente, em laboratórios centrais com experiência e grande volume de testes de hibridização. Os critérios de interpretação recomendados são semelhantes aos já utilizados nos carcinomas mamários. Recomenda-se a contagem de no mínimo 20 núcleos tumorais analisando-se o número total de sinais representativos das cópias do gene HER2 e do centrômero do cromossomo 17 de cada célula. A amplificação é definida nos casos em que a razão do HER2 pelo cromossomo 17 for maior ou igual a 2. Nos casos cuja razão estiver entre 1,8 e 2,2, recomenda-se a contagem de mais 20 núcleos. Nos casos de polissomia (número de sinais representativos do cromossomo superior a 4), devem-se considerar amplificados os casos em que o número de cópias do gene for maior do que 6 (Tabela 5).

Tabela 5 Critérios de interpretação dos achados imuno-histoquímicos do HER2 nos carcinomas gástricos.

Escore	Padrão de marcação da peça cirúrgica	Padrão de marcação da biópsia endoscópica	Resultado
0	Sem reatividade ou reatividade membranosa em < 10% das células tumorais	Sem reatividade ou sem reatividade membranosa	Negativo
1+	Reatividade membranosa fraca ou pouco perceptível em ≥ 10% das células tumorais; células reativas apenas em parte da membrana	Reatividade membranosa de grupos de células tumorais (mínimo de 5 células) com marcação fraca ou pouco perceptível	Negativo
2+	Reatividade membranosa completa, basolateral ou lateral em ≥ 10% das células tumorais com marcação fraca a moderada	Reatividade membranosa completa, basolateral ou lateral de grupos de células tumorais (mínimo de 5 células) com marcação fraca a moderada	Indeterminado
3+	Reatividade membranosa forte completa, basolateral ou lateral em ≥ 10% das células tumorais	Reatividade membranosa completa, basolateral ou lateral com marcação forte, independente do percentual de células neoplásicas positivas	Positivo

IX.5.2 PD-L1

O PD-L1 (*Programmed Death Ligand-1*) é um *checkpoint* inibitório do sistema imune. Normalmente, esta proteína é expressa nas células inflamatórias (linfócitos e macrófagos) e nas células neoplásicas. A sua ligação com a molécula PD-1 (*Programmed Death-1*) pode resultar na inativação da resposta imunológica, resultando numa imunossupressão no nicho tumoral, favorecendo o avanço da neoplasia. Recentemente, estudos mostraram que o bloqueio do PD-L1 ou do PD-1 são eficazes para o tratamento de certas neoplasias, incluindo alguns tipos de câncer de pulmão, bexiga, colo uterino, cabeça e pescoço e estômago. A análise da expressão do PD-L1 nos casos de câncer gástrico ou da junção esôfago-gástrica é realizada por meio da avaliação combinada de imunomarcação para este anticorpo. O anticorpo escolhido e aprovado pelo *Food and Drug Administration (FDA)* foi o clone 22C3 pharmDx (Dako). Esta análise combinada, referida na literatura como *Combinated Proportional Score (CPS)* é calculada pelo número de células neoplásicas somado aos linfócitos e macrófagos relacionados ao tumor, todas elas expressando o PD-L1 com padrão de membrana citoplasmática total ou parcial, independente da intensidade, dividido pelo número de células tumorais viáveis e este resultado multiplicado por 100. Recentemente um estudo chamado KEYNOTE 059 mostrou que na terceira linha de tratamento, o pembrolizumabe para pacientes com câncer gástrico e da junção esôfago-gástrica, com CPS>1, podem apresentar maior duração de resposta e menor toxicidade, comparado à quimioterapia.

$$\text{CPS=} \frac{\text{n° de células neoplásicas positivas para PD-L1+linfócitos e macrófagos positivos para o PD-L1}}{\text{n° total de células tumorais viáveis}} \times 100$$

IX.Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th New York, NY: Springer; 2017.

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al.; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376(9742):687-97.

Bartley, AN, Washington, MK, Ventura, CB et al. *HER2* Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med.* 2016 Dec; 140(12):1345-1363.

Bosman FT, Carneiro F, Ralph H, Hruban, Teise N (eds.). World Health Organization Classification of tumours of the digestive system. 4. ed. Geneva: WHO, 2010.

Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds.). AJCC cancer staging manual. 7. ed. New York: Springer, 2010.

Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with previously trated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol 2018; 4(5):e180013.doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013

Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008; 52(7):797-805.

Kulangara K, Zang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D et al. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. Arch Pathol Lab Med 2018; doi: 10.5858/arpa.2018-0043- OA

Lauren P. The two histológica main types of gastric carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31-49.

Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. Mod Pathol 2012; 25:637-50.

Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005;47:141-6.

CAPÍTULO 47

SISTEMA DIGESTIVO INTESTINO DELGADO NEOPLASIAS

José Carlos Corrêa

Códigos de topografia

C17.0 Duodeno
C17.1 Jejuno
C17.2 Íleo
C17.8 Superposição de lesões no intestino delgado
C17.9 Intestino delgado não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

III. Órgãos incluídos no espécime cirúrgico

- ☐ Duodeno
- ☐ Intestino delgado (exclui duodeno)
  - ☐ Jejuno
  - ☐ Íleo
- ☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Tamanho do espécime ___ x ___ x ___ cm

IV.2 Lesão

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Única
- ☐ Múltipla
- ☐ Medidas ___ x ___ x ___ cm
- ☐ Distância da margem de ressecção mais próxima (se possível, especificar a margem) _____

IV.3 Aspecto da lesão (assinalar todos que se aplicam)

- ☐ Anular
- ☐ Infiltrativa
- ☐ Ulcerada
- ☐ Polipoide/vegetante
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.4 Superfície serosa

- ☐ Sem alterações
- ☐ Com sinais de aderências (especificar, se na área do tumor)
- ☐ Perfurada (especificar, se na área do tumor)
- ☐ Outros (especificar) _____

IV.5 Mucosa não neoplásica

- ☐ Preservada
- ☐ Alterada (especificar) _____

IV.6 Linfonodos

- ☐ Não identificados
- ☐ Presentes (especificar quantidade, tamanho e localização)

IV.7 Processamento macroscópico

Além dos procedimentos de rotina, recomenda-se:

☐ Localizar a lesão ao exame macroscópico e abrir longitudinalmente pela borda antimesentérica, procurando não transfixar a lesão; pintar as margens com o corante.
☐ Fazer cortes que incluam o tumor em toda a sua profundidade; incluir fragmentos representativos das margens radial, proximal e distal.
• Assegurar-se de incluir fragmentos da transição entre a lesão e a mucosa não neoplásica.
• Representar fragmentos da mucosa não neoplásica.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico (OMS, 2010)

- ☐ 8140 Adenocarcinoma, SOE
- ☐ 8480 Adenocarcinoma mucinoso (mais de 50% mucinoso)
- ☐ 8481 Adenocarcinoma mucoprodutor
- ☐ 8210 Adenocarcinoma em pólipo adenomatoso
- ☐ 8261 Adenocarcinoma em adenoma viloso
- ☐ 8263 Adenocarcinoma em adenoma túbulo-viloso
- ☐ 8490 Adenocarcinoma em anel de sinete (mais de 50% de células em anel de sinete)
- ☐ 8010 Carcinoma, SOE
- ☐ 8560 Carcinoma adenoescamoso
- ☐ 8070 Carcinoma de células escamosas
- ☐ 8244 Carcinoma misto adenoneuroendócrino
- ☐ 8020 Carcinoma indiferenciado
- ☐ 8148 Displasia (neoplasia intraepitelial) de alto grau
- ☐ 8510 Carcinoma medular

V.2 Grau histológico

- ☐ Não determinado
- ☐ Grau 1 – bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – pouco diferenciado
- ☐ Grau 4 – indiferenciado

Ou

- ☐ Baixo grau histológico (menos de 50% de formação glandular)
- ☐ Alto grau histológico (mais de 50% de formação glandular)

V.3 Profundidade de invasão

- ☐ Ausência de tumor primário residual
- ☐ Displasia de alto grau/carcinoma in situ
- ☐ O tumor invade a lâmina própria
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade o tecido conjuntivo subseroso ou se estende ao tecido perimuscular desprovido de peritônio (mesentério ou retroperitônio)
- ☐ O tumor penetra a serosa (peritônio visceral)
- ☐ O tumor invade diretamente estruturas adjacentes (especificar) _____

V.4 Invasão vascular

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

V.5 Invasão perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada

V.6 Margens cirúrgicas (proximal e distal)

- ☐ Livres de carcinoma invasivo, carcinoma in situ ou displasia de baixo grau, distando a margem mais próxima _____ cm do carcinoma invasivo
- ☐ Comprometida(s)
  - ☐ Carcinoma invasivo
  - ☐ Carcinoma in situ/displasia de alto grau
  - ☐ Displasia de baixo grau; especificar a margem

V.7 Margem cirúrgica radial

- ☐ Livre de carcinoma invasivo
- ☐ Comprometida* pelo carcinoma invasivo (especificar a distância) _____

*tumor presente em 0 – 1,0mm da margem, considera-se margem comprometida

V.8 Linfonodos

- ☐ Livres de comprometimento neoplásico (especificar o número de linfonodos examinados) _____
- ☐ Comprometidos pela neoplasia
  - ☐ Número de linfonodos comprometidos _____
  - ☐ Localização dos linfonodos comprometidos _____
  - ☐ Presença de extensão neoplásica extralinfonodal(extra-capsular)_____

V.9 Achados adicionais

- ☐ Não identificado
- ☐ Adenoma na borda de neoplasia maligna (especificar tipo e percentual da lesão) _____
- ☐ Adenoma(s) independente(s) da lesão principal (especificar número, grau da displasia e tamanho) _____
- ☐ Outros pólipos (especificar tipo e tamanho) _____
- ☐ Doença de Crohn (especificar se há displasia e a extensão da displasia) _____
- ☐ Doença celíaca
- ☐ Outros achados (especificar) _____

VI. Classificação TNM dos carcinomas de intestino delgado

T – Tumor primário

- ☐ pTx – Não disponível
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma in situ/Displasia de alto grau
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria, a camada muscular da mucosa ou submucosa
- ☐ pT1a – O tumor invade a lâmina própria ou a camada muscular da mucosa
- ☐ pT1b – O tumor invade a submucosa
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ pT3 – O tumor invade através da camada muscular própria até a subserosa ou para tecido perimuscular desprovido de peritônio (mesentério ou retroperitônio)
- ☐ pT4 – O tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes (incluindo alças do intestino delgado, mesentério ou retroperitônio e parede abdominal através da serosa; somente para duodeno, se houver invasão de pâncreas ou ducto biliar)

N – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não disponíveis
- ☐ pN0 – Metástase linfonodal não observada
- ☐ pN1 – Metástases em 1 ou 2 linfonodos regionais
- ☐ pN2 – Metástases em 3 ou mais linfonodos regionais

M – Metástase a distância

- ☐ M0 – Não identificada
- ☐ M1 – Presente

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de ressecção de segmento ileal: adenocarcinoma bem diferenciado (grau I), com invasão da túnica muscular própria. Invasão vascular: não detectada. Linfonodos ressecados em número de 10, livres de comprometimento neoplásico. Margens cirúrgicas livres, sendo a mais próxima de 2,0 cm da borda de ressecção. Estadiamento patológico: pT2; pN0; pMX.

Produto de ressecção ileocecal: adenocarcinoma mucinoso, com invasão de todas as túnicas, inclusive serosa. Invasão vascular: presente. Linfonodos: metástases em 5 de 12 linfonodos isolados. Margem cirúrgica radial comprometida, com extensão da neoplasia cerca de 2,5 cm distante da serosa. Estadiamento patológico: pT4; pN2; pMX.

Produto de ressecção de íleo terminal: adenocarcinoma sem outra especificação do íleo terminal, moderadamente diferenciado (baixo grau), com padrão anular de crescimento, medindo 3,2 cm de diâmetro máximo, com invasão até a subserosa e o tecido adiposo mesentérico (em área de 1,2 cm). Ausência de invasão da superfície serosa. Invasão vascular sanguínea ou linfática não detectada. Margens cirúrgicas proximal e distal livres de neoplasia ou de lesão displásica/in situ (menor distância da margem distal da neoplasia invasiva de 1,5 cm). Margem cirúrgica radial livre de neoplasia. Presença de alterações do tipo doença inflamatória crônica intestinal, compatível com doença de Crohn, com múltiplos focos de displasia de alto e de baixo graus. Ausência de metástases em 23 linfonodos mesentéricos examinados. Estadiamento patológico: pT3; pN0; pMX.

VIII. Comentários

Procedimentos especiais podem incluir estudos de imuno-histoquímica, colorações histoquímicas, microscopia eletrônica, citometria de fluxo e os estudos citogenéticos. Quando realizados, devem ser especificados o método utilizado e o laboratório responsável.

Dados recentes sugerem que a frequência de instabilidade de microssatélites (MSI) em carcinomas do intestino delgado é aproximadamente igual ao do câncer de cólon e pode estar associada com melhor sobrevida. No entanto, este fato ainda não é considerado suficiente para indicação rotineira da pesquisa de MSI, embora alguns autores a recomendem.

Diferente dos adenocarcinomas de cólon, nos quais os tumores que invadem até a lâmina própria são estadiados como tumores não invasivos (pTis), no intestino delgado, por causa da importante vascularização linfática da mucosa, esses tumores são estadiados como pT1a.

X. Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

Bosman FT, Carneiro F, Ralph H, Hruban, Teise N (eds.). World Health Organization classification of tumours of the digestive system. 4. ed. Geneva: WHO Press, 2010.

Brueckl WM, Heinze E, Milsmann C, Claas S, Atmaca A, Hartmann A et al. Prognostic significance of microsatellite instability in curatively resected adenocarcinoma of the small intestine. Cancer Letters 2004; 203:181-90.

Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. Cancer 1999; 86:2693-706.

Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E. Gastrointestinal and liver pathology. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.

Planck M, Ericson K, Piotrowska Z, Halvarsson B, Rambech E, Nilbert M. Microsatellite instability and expression of MLH1 and MSH2 in carcinomas of the small intestine. Cancer 2003; 97:1551-7.

Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. Ann Epidemiol 2009; 19(1):58-69.

Shi C, Berlin J, Branton PA et al. members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the small intestine. version 4.0.0.0., 2017.

CAPÍTULO 48

SISTEMA DIGESTIVO TUMORES ESTROMAIS (GIST)

Emílio Augusto Campos Pereira de Assis

Colaborador: Júlia Perches Ferreira

Códigos de topografia

C15.0 e 15.9 Esôfago
C10.0 e 16.9 Estômago
C17.0, 17.2, 17.4 e 17.9 Intestino delgado
C18.0 e 18.9 Cólon
C19.9 Junção reto-segmoide
C20.9 Reto
C48.1 Peritônio: mesentério e omento
M-8936/0 GIST Benigno
M-8936/1 GIST Potencial maligno incerto
M-8936/3 GIST Maligno

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ Tratamento pré-cirúrgico
  - ☐ Nenhum
  - ☐ Biópsia ou cirurgia prévias (detalhar) _____
  - ☐ Tratamento sistêmico (detalhar) _____
  - ☐ Desconhecido
- ☐ Portador de alguma enfermidade relacionada? (p. ex., neurofibromatose)
  - ☐ Sim (especificar) _____
  - ☐ Não
  - ☐ Informação desconhecida

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Biópsia por agulha
- ☐ Biópsia endoscópica
- ☐ Biópsia excisional
- ☐ Ressecção (especificar tipo) _____
- ☐ Ressecção de metástase
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não especificado

IV. Exame macroscópico

IV.1 Biópsia

- ☐ Tamanho do espécime ___ x ___ x ___ cm
- ☐ Localização
- ☐ Tamanho do tumor
  - ☐ Maior dimensão ____ cm
  - ☐ Dimensões adicionais ____ cm
  - ☐ Não pode ser determinado

IV.2 Ressecção

- ☐ Localização do tumor
- ☐ Tamanho do tumor
  - ☐ Maior dimensão ____ cm
  - ☐ Dimensões adicionais ____ cm
  - ☐ Não pode ser determinado
- ☐ Focalidade do tumor
  - ☐ Unifocal
  - ☐ Multifocal (especificar número e tamanho dos tumores) _____

IV.3 Processamento macroscópico (ressecção)

- Representação histológica completa em tumores ≤ 5 cm (maior dimensão) ou pelo menos um corte por centímetro de tumor se > 5 cm.
- Identificar separadamente todas as margens cirúrgicas; registrar a distância do tumor da margem mais próxima.
- Representar a transição tumor-tecido não neoplásico adjacente.
- Linfonodos: representação completa com identificação topográfica.
- Representar os demais tecidos que acompanham a peça cirúrgica.

V. Exame microscópico

V.1 Subtipo celular

- ☐ Células fusiformes (fusocelular)
- ☐ Células epitelioides
- ☐ Misto
- ☐ Outro (especificar) _____

V.2 Índice mitótico _____ mitoses/50CGA ou 5mm²

Atividade mitótica deve ser avaliada contando no mínimo 10 CGA na área com maior atividade mitótica. (por ex. se estiver utilizando um microscópio com um campo de 0,55mm conte 17 CGA (cerca de 5mm²)

V.3 Necrose

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente (registrar extensão em %) _____
- ☐ Não pode ser determinada

V.4 Grau histológico

- ☐ GX – Grau não pode ser determinado
- ☐ G1 – Baixo grau; índice mitótico ≤ 5/5mm^2
- ☐ G2 – Alto grau; índice mitótico > 5/5mm^2

V.5 Risco

- ☐ Nenhum
- ☐ Muito baixo
- ☐ Baixo
- ☐ Intermediário
- ☐ Alto
- ☐ Maligno/metastático
- ☐ Não pode ser determinado

V.6 Margens cirúrgicas

- ☐ Livres de neoplasia

Distância entre o tumor e margem mais próxima _____ mm ou cm

- ☐ Comprometidas pela neoplasia (especificar) _____
- ☐ Não podem ser avaliadas

V.7 Linfonodos (se aplicável)

- ☐ Livres de neoplasia
- ☐ Comprometidos pela neoplasia: registrar número de linfonodos comprometidos e o número total de linfonodos identificados, bem como a sua topografia ____/____

V.8 Estadiamento patológico pTNM

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidências de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor ≤ 2 cm
- ☐ pT2 – Tumor > 2 cm e ≤ 5 cm
- ☐ pT3 – Tumor > 5 cm e ≤ 10 cm
- ☐ pT4 – Tumor medindo > 10 cm

pN – Linfonodos regionais

- ☐ Não aplicáveis
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ Não aplicáveis
- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástases a distância

Especificar topografia(s) _____

V.9 Achados patológicos adicionais (especificar) _____

V.10 Resultados de estudos auxiliares

- ☐ Estudo imuno-histoquímico
- ☐ KIT (CD117)
  - ☐ Positivo
  - ☐ Negativo
- ☐ DOG1 (ANO1)
  - ☐ Positivo
  - ☐ Negativo
- ☐ Outros marcadores e resultados
- ☐ Não realizados
- ☐ Estudo molecular (pesquisa de mutações dos genes KIT e/ou PDGFRA)
- ☐ Resultado
- ☐ Não realizado

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de gastrectomia parcial: tumor estromal gastrointestinal (Gist) com as seguintes características:

• Localização: estômago, grande curvatura.
• Tamanho: 7,6 x 6,5 x 5 cm; unifocal.
• Subtipo celular: fusocelular.
• Índice mitótico: 12/5mm^2.
• Necrose presente em 10% da extensão tumoral.
• Grau histológico: alto grau; avaliação de risco: alto risco.
• Margens cirúrgicas livres de neoplasia, a mais próxima distando 2 cm do tumor.
• Linfonodos regionais livres de neoplasia: 0/10 (isolados da pequena e grande curvaturas).
• Estadiamento patológico pTNM: pT3, pN0.

VII. Considerações gerais

VII.1 Localização anatômica e invasão da mucosa

A localização anatômica é muito importante e afeta significativamente o prognóstico. O Gist de localização gástrica tem prognóstico mais favorável que os de localização intestinal. Os Gist extra gastrointestinais, ou seja, os que se originam em omento, mesentério, pelve e retroperitônio, apresentam pior prognóstico. A invasão da mucosa é um fator prognóstico adverso em numerosos estudos.

VII.2 Graduação histológica e avaliação de risco de comportamento biológico agressivo

O sistema de graduação histológica está baseado integralmente no índice mitótico:

- ☐ Baixo grau: ≤ 5/**50CGA** ou 5mm^2
- ☐ Alto grau: > 5/**50CGA** ou 5mm^2.

O GIST pode recorrer mesmo após muitos anos da ressecção inicial. Sendo assim, praticamente todo GIST deve ser considerado como potencialmente maligno. Desde 2002, quando foi realizada a conferência de consenso patrocinada pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, são adotados critérios para estratificação de risco, baseados principalmente na localização anatômica, tamanho do tumor e índice mitótico (Tabela 1 e 2). Como se pode notar, a localização anatômica influi como importante fator prognóstico: considerando-se tumores de tamanho e atividade mitótica semelhantes, os Gist de localização gástrica costumam apresentar melhor prognóstico, se comparados com os de localização intestinal. Para aqueles com localização anatômica não listada na tabela, como esôfago, mesentério e peritônio, recomenda-se considerar os critérios aplicados a jejuno/íleo. Para se avaliar o índice mitótico em Gist, a área total analisada deverá ser de 5 mm². Utilizando-se microscópios antigos, 50 CGA equivalem a 5 mm². Em microscópios mais modernos, com lentes amplas de 40x, exigem-se 20 CGA para alcançar a área de 5 mm² (vide tabela de equivalência no capítulo de TNE).

Tabela 1 Recomendações para a avaliação de risco em Gist.

Parâmetros tumorais		Risco de progressão da doença (%)			
Contagem de mitoses	Tamanho(cm)	Gástrico	Duodenal	Jejuno/íleo	Reto
≤ 5/50 CGA **ou 5mm²**	≤ 2	Nenhum (0)	Nenhum (0)	Nenhum (0)	Nenhum (0)
	> 2 a ≤ 5	Muito baixo (1,9%)	Baixo (8,3%)	Baixo (4,3%)	Baixo (8,5%)
	> 5 a ≤ 10	Baixo (3,6%)	Dados insuficientes	Moderado (24%)	Dados insuficientes
	> 10	Moderado (10%)	Alto (34%)	Alto (52%)	Alto (57%)
> 5/50 CGA	≤ 2	Nenhum	Dados insuficientes	Alto	Alto (54%)
	> 2 a ≤ 5	Moderado (16%)	Alto (50%)	Alto (73%)	Alto (52%)
	> 5 a ≤ 10	Alto (55%)	Dados insuficientes	Alto (85%)	Dados insuficientes
	> 10	Alto (86%)	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (71%)

Tabela 2 Relação da taxa mitótica e tamanho do tumor ao prognóstico de tumor estromal gastrointestinal (GIST), baseada em dados de grandes estudos de acompanhamento a longo prazo fornecidos pelo Instituto de Patologia das Forças Armadas dos Estados Unidos (AFIP).

Categoria	Taxa mitótica (mitoses/5mm²)	Tamanho do tumor (cm)	% de doença progressiva[a]	
			Estômago	Intestino delgado[b]
1	≤ 5	≤ 2	0	0
2		> 2 a ≤ 5	1.9	4.3
3a		> 5 a ≤ 10	3.6	24
3b		> 10	12	52
4	> 5	≤ 2	0	50
5		> 2 a ≤ 5	16	73
6a		> 5 a ≤ 10	55	85
6b		> 10	86	90

VII.3 Metástases

Os Gist metastatizam principalmente para fígado e peritônio, podendo se apresentar com doença intra-abdominal disseminada. É extremamente rara a ocorrência de metástases de Gist em linfonodos. Assim, a linfadenectomia não é rotineiramente realizada em ressecções cirúrgicas de Gist. Outros sítios incomuns de metástases são os pulmões e ossos.

VII.4 Imuno-histoquímica

Em razão do advento da terapêutica específica com inibidores de tirosino-quinase, incluindo principalmente o mesilato de imatinibe, torna-se imperativo distinguir o Gist de outras neoplasias mesenquimais do trato gastrointestinal, como leiomioma, leiomiossarcoma, schwannoma e fibromatose/tumor desmoide. Cerca de 95% dos Gist são positivos para KIT (CD117). Os casos negativos para KIT geralmente correspondem a Gist gástricos ou extragastrointestinais que apresentam mutação do PDGFRA. Em casos de Gist KIT-negativos à imuno-histoquímica, recomenda-se a pesquisa de expressão de DOG1. Essa proteína, cuja expressão independe do status mutacional do Gist, é expressa em mais de 75% dos casos de Gist KIT-negativos. Cerca de 70% dos casos são positivos para CD34, 30 a 40% para actina de músculo liso, 5% para proteína S-100 (geralmente focal), 5% para desmina (geralmente focal) e 1 a 2% para citoceratina (geralmente focal).

VII.5 Análise molecular

A análise molecular (pesquisa de mutações) pode ser facilmente realizada em material fixado em formalina e incluído em parafina. Os Gist apresentam, na maioria dos casos, mutações ativadoras envolvendo os genes KIT (85%) ou PDGFRA (10%). Cerca de 5 a 10% dos casos são considerados selvagens, ou seja, não mostram mutações em KIT e PDGFRA. Mutações em KIT envolvem os éxons 11 (67%), 9 (18%), 13 (1 a 2%) e 17 (1 a 2%); mutações no PDGFRA podem ser encontradas nos éxons 18 (4%), 12 (< 1%) e 14 (< 1%). Os critérios para indicação de análise molecular em Gist são:

• Confirmação diagnóstica nos casos negativos para os marcadores imuno-histoquímicos (KIT/CD117 e DOG1).

• Predição de resposta terapêutica aos inibidores de tirosino-quinase, uma vez que a sensibilidade à terapia-alvo está relacionada à mutação detectada.
• Triagem de pacientes para ensaios clínicos.

VII.6 Legislação

Em setembro de 2002, o Diário Oficial da União n. 182 publicou a Portaria n. 1.655, do Ministério da Saúde, que torna obrigatório o exame imuno-histoquímico para o tratamento-alvo de Gist, sendo necessário resultado positivo para KIT (CD117).

Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

Chanjuan Shi, MD, PhD*; Volkan Adsay, MD; Emily K. Bergsland, MD; Jordan Berlin, MD; Philip A. Branton, MD; Patrick L. Fitzgibbons, MD; Wendy L. Frankel, MD; Sanjay Kakar, MD;Veronica Klepeis, MD, PhD;David S. Klimstra, MD; Joseph T. Lewis, MD; Laura H. Tang, MD; Eugene Woltering, MD; Mary K. Washington MD, Ph; members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach, pancreas, duodenum colon and rectum https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates#usage

WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC, 2019.

CAPÍTULO 49

SISTEMA DIGESTIVO TUMORES NEUROENDÓCRINOS (TNE) DO TRATO GASTROENTEROPANCREÁTICO

Emílio Augusto Campos Pereira de Assis

Colaboradores
Júlia Perches Ferreira
Laysa Peniani Rebeschini

TNE gástrico

I. Introdução

I.1 Características gerais dos TNEs

Tumores neuroendócrinos (TNEs) podem surgir na maioria dos órgãos, com diversas etiologias e diferentes características clínicas, morfológicas e genômicas (tabela A1). Sua real incidência é desconhecida, mas seu diagnóstico vem aumentando a cada ano provavelmente por conta de melhoria no rastreio. Embora vários sistemas de classificação tenham compartilhado algumas características comuns, diferenças na terminologia causam considerável confusão. Em 2018, a OMS publicou um quadro de classificação uniforme para todos os TNEs. Tendo como objetivo a distinção entre TNEs bem diferenciados, que foram préviamente designados tumores carcinóides quando ocorriam no TGI, e carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados (CNEs), que compartilham com os TNEs a expressão de marcadores neuroendócrinos, mas que agora são conhecidas por não serem neoplasias intimamente relacionadas. A classificação morfológica em TNEs e CNEs é apoiada por evidências genéticas, assim como por diferenças clínicas, epidemiológicas, histológicas e prognósticas.

	Foregut	*Midgut*	*Hindgut*
Região anatômica	*Estômago* *Duodeno*	*Jejuno* *Íleo* *Apêndice* *Ceco* *Cólon ascendente*	*Reto* *Cólon Transverso e descendente* *Sigmóide*
Imuno-histoquímica			
Cromogranina A	86%-100% + 50% +	82%-92% + 95%-100% +	40%-58% + 94%-100% +
Sinaptofisina	33% + [16]	86% + [16]	45%-83% + [3-5,16]
Serotonina			
Síndrome Carcinóide	Raro	5%-39% [6,7]	Raro

Tabela A1

Os TNEs são graduados como G1, G2 ou G3, com base na atividade proliferativa, avaliada pela taxa motótica e pelo índice de proliferação Ki-67. As taxas mitóticas são expressas pelo número de mitoses/2mm^2 embora seja reconhecido que uma taxa precisa pode não ser possível de ser determinada quando se tem disponível uma amostra pequena. O índice de proliferação Ki-67 é determinado pela contagem de pelo menos 500 células nas regiões de maior expressão (*hotspots*), que são identificadas na varredura. No caso de dois indicadores de proliferação sugerirem diferentes graus, considera-se o maior deles, e normalmente nesses casos é o Ki-67 que indica o maior grau.

A justificativa para uma nítida separação de TNEs e CNEs em diferentes famílias vem de uma variedade de fontes. Embora compartilhem uma diferenciação neuroendócrina baseada na expressão imuno-histoquímica para cromogranina A, sinaptofisina e CD56, a maioria dos TNEs são morfologicamente distintos dos CNEs, que são subtipados como CNE de células pequenas

(CNECP) e CNE de células grandes (CNECG). TNEs possuem uma arquitetura organóide (e.g. ninhos, cordões e fitas), características nucleares uniformes, cromatina grosseiramente pontilhada, e necrose mínima. CNEs possuem um padrão arquitetural mais desorganizado, e podem ter núcleos fusiformes fortemente compactados com cromatina finamente granular (CNECP), ou núcleos mais arredondados, marcadamente atípicos, às vezes com nucléolos proeminentes (CNECG); necrose geralmente é abundante.

TNEs podem progredir de grau, seja dentro de um tumor individual na apresentação ou entre diferentes locais da doença (e.g primário vs metastático) durante o curso da progressão tumoral. A presença de componentes de baixo e alto grau dentro de um TNE individual fornece forte evidência de que os componentes de alto grau permanecem uma neoplasia bem diferenciada. Em contrapartida, CNEs não surgem comumente em associação com TNEs, mas sim a partir de lesões precursoras que tipicamente dão origem à carcinomas não-endócrinos dos respectivos orgãos, como os adenomas colorretais ou a displasia escamosa esofágica. CNEs também podem conter elementos de carcinomas não-neuroendócrinos, como adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas. Neoplasias mistas nas quais ambos os componentes (neuroendócrino e não-neuroendócrino) são substanciais (cada um representando ≥ 30% da neoplasia), são classificadas na categoria geral das neoplasias mistas neuroendócrinas-não-neuroendócrinas (NNEMis), e contêm excepcionalmente um componente bem diferenciado (TNE), além das neoplasias não-neuroendócrinas.

Dados genômicos emergentes forneceram evidências adicionais de que os TNEs e os CNEs não são relacionados. Em particular no pâncreas, mutações frequêntes em MEN1, DAXX, e ATRX são entidades definidoras para TNEs bem diferenciados e não são encontrados em CNEs pouco diferenciados, que em contrapartida possuem mutações em TP53, RB1, e outros genes associados ao carcinoma.

Existem também dados a favor da distinção entre TNEs G3 e CNEs de uma perspectiva clínica. A resposta comum dos CNEs à quimioterapia contendo platina (que é dramática no caso dos CNECPs) levou ao uso padrão desses esquemas para o tratamento de CNEs de diversas origens anatômicas. No entanto, foi reconhecido que um subconjunto de pacientes, provavelmente pacientes que de fato possuíam TNEs G3, falharam na resposta, mas paradoxalmente sobreviveram mais tempo que os outros; portanto, há uma necessidade clínica de distinguir os TNEs dos CNEs na categoria de alto grau.

Uma diferença entre a atual classificação da OMS e a quarta edição da classificação de tumores de pâncreas refere-se à atribuição de um grau para os CNEs. Previamente, todos os CNEs foram classificados como G3, assim como os TNEs de alto grau. A proposta atual é não atribuir um grau para os CNEs (são todos de alto grau por definição), para evitar confusões à respeito das neoplasias de categoria G3.

A proposta recentemente publicada para uma classificação uniforme dos TNEs é agora formalmente adotada na classificação da OMS dos tumores em todo o TGI e nos órgãos hepatopancreatobiliares. A terminologia e os critérios de classificação são apresentados na Tabela A2). Deve se observar as características específicas dos TNEs, CNEs e NNEsMi de cada região apesar do uso da terminologia uniforme, existem diferenças importantes específicas nos TNEs de cada órgão em termos de função hormonal, apresentação clínica, prognóstico, morfologia e genoma; o sistema de classificação atual pretende padronizar a abordagem ao diagnóstico e classificação, mas não substituir as principais informações adicionais a serem incluídas nos diagnósticos patológicos, refletindo as características únicas de cada TNE.

Terminologia	Diferenciação	Grau	Taxa mitótica[a] (mitoses/2mm²)	Índice Ki-67[a]
TNE, G1		Baixo	< 2	< 3%
TNE, G2	Bem diferenciado	Intermediário	2-20	3-20%
TNE, G3		Alto	> 20	> 20%
CNE de células pequenas (CNECP)	Pouco diferenciado	Alto[b]	> 20	> 20%
CNE de células grandes (CNECG)			> 20	> 20%
NNEMi	Muito ou pouco diferenciado[c]	Variável[c]	Variável[c]	Variável[c]

Tabela A2

Relação de quantidade de Campos de grande aumento por área coberta

Diâmetro do campo (mm)	Área (mm²)	Número de CGA para 10 mm²	Número de CGA para 2 mm²
0.40	0.125	80	16
0.41	0.132	75	15
0.42	0.139	70	14
0.43	0.145	69	14
0.44	0.152	65	13
0.45	0.159	63	13
0.46	0.166	60	12
0.47	0.173	58	12
0.48	0.181	55	11

0.49	0.189	53	11
0.50	0.196	50	10
0.51	0.204	49	10
0.52	0.212	47	9
0.53	0.221	45	9
0.54	0.229	44	9
0.55	0.238	42	8
0.56	0.246	41	8
0.57	0.255	39	8
0.58	0.264	38	8
0.59	0.273	37	7
0.60	0.283	35	7
0.61	0.292	34	7
0.62	0.302	33	7
0.63	0.312	32	6
0.64	0.322	31	6
0.65	0.332	30	6
0.66	0.342	29	6
0.67	0.353	28	6
0.68	0.363	28	6
0.69	0.374	28	5

Tabela A3

TNE gástrico ***Carcinomas Neuroendócrinos devem ser estadiados utilizando-se do protocolo de Carcinomas gástricos.**

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados endoscópicos

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Estômago
- ☐ Porção do estômago
  - ☐ Corpo gástrico
  - ☐ Antro gástrico
  - ☐ Não especificado
- ☐ Esôfago distal
- ☐ Duodeno proximal
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Ressecção endoscópica
- ☐ Gastrectomia parcial, proximal
- ☐ Gastrectomia parcial, distal
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina

IV.2 Dimensões do espécime: medidas ___ x ___ x ___ cm

IV.3 Localização do tumor

- ☐ Cárdia
- ☐ Fundo
- ☐ Corpo
- ☐ Antro
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referida

IV.4 Tamanho do tumor ___ x ___ x ___ cm

IV.5 Quantidade de tumores

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal (especificar número de tumores) _____
- ☐ Indefinida

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico

- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 3
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Índice mitótico:

V2.2 Contagem mitótica: ___/ 2mm²

- ☐ < 2 mitoses / 2mm2 – G1
- ☐ 2-20 mitoses / 2mm2 – G2
- ☐ >20 mitoses / 2mm2 – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Atividade mitótica deve ser avaliada contando no mínimo 10 CGA na área com maior atividade mitótica. (por ex. se estiver utilizando um microscópio com um campo de 0,55mm conte 8 CGA (cerca de 2mm²).

V2.3 Índice de reatividade de Ki-67: _____%

- ☐ < 3% – G1
- ☐ 3-20% – G2
- ☐ >20% – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Ki-67 percentagem deve ser avaliada na região mais celular e de maior expressão que contenha pelo menos 500 células.

V.3 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Sem evidência do tumor primário
- ☐ O tumor infiltra a lâmina própria
- ☐ O tumor invade, mas não atravessa a camada muscular da mucosa
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade o tecido subseroso, sem acometimento de peritônio visceral
- ☐ O tumor acomete o peritônio visceral
- ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.4 Margens

- ☐ Livres [a menor distância do tumor à margem ____ é de ____ (cm ou mm)]
- ☐ Comprometidas (especificar o local) _____
- ☐ Proximal
- ☐ Distal
- ☐ Radial
- ☐ Profunda (ressecções endoscópicas)
- ☐ Mucosa (ressecções endoscópicas)

V.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.6 Invasão perineural

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.7 Outros achados

- ☐ Gastrite atrófica
- ☐ Metaplasia intestinal na mucosa gástrica
- ☐ Displasia glandular na mucosa gástrica
- ☐ Hiperplasia neuroendócrina

- ☐ Ausência de células parietais
- ☐ Necrose tumoral
- ☐ Outro (especificar) _____

V.8 Linfonodos regionais

- ☐ Não avaliados
- ☐ Número de linfonodos avaliados _____
- ☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de estômago (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

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

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário
- ☐ pTis – Carcinoma in situ/displasia, confinado à mucosa
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria ou submucosa e é ≤ 1 cm
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria ou é > 1 cm
- ☐ pT3 – O tumor penetra a subserosa
- ☐ pT4 – O tumor invade o peritônio visceral ou as estruturas vizinhas

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1a – Metástase restrita ao fígado.
- ☐ pM1b – Metástase a pelo menos um sítio extra-hepático (pulmão, ovário, linfonodos não regionais, peritôneo, etc.)
- ☐ pM1c – Metástase para fígado e sítio extra-hepático

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Biópsia gástrica: Tumor Neuroendócrino, bem diferenciado, Grau 1 (TNE G1; OMS, 2018); medindo 0,8 cm no maior eixo (único foco), localizado na mucosa do fundo gástrico, associado à gastrite crônica atrófica. Observa-se apenas uma figura de mitose em 2mm^2.

Invasão vascular e perineural não detectadas.

Realizado estudo imuno-histoquímico complementar (XXXX) com reatividade para marcadores neuroendócrinos em células neoplásicas (CD56, cromogranina ou sinaptofisina). A reatividade para Ki-67 foi inferior a 3% das células.

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Classificação dos TNE gástricos (Enets)

Os TNE gástricos são divididos em quatro tipos. Os tumores de tipo 1 e 2 geralmente são originados das células enterocromafins (ECL) gástricas e estão associados à hipergastrinemia, enquanto os de tipo 3 (esporádicos) são raros e não associados a nenhuma patologia gástrica de base. Os de tipo 4 não são derivados das ECL, mas provenientes de outras células endócrinas do estômago, como aquelas que produzem serotonina e gastrina. São carcinomas neuroendócrinos de alto grau e tendem para um curso bastante agressivo (Tabela 1).

Tabela 1 Classificação dos TNE gástricos.

Característica	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
M:F	0,4:1	1:1	2,8:1
Frequencia	80-90%	5-7%	10-15%
Hipergastrinemia	SIM	SIM	NÃO
Hiperplasia neuroendócrina associada	SIM	NÃO	NÃO
Secreção de ácido gástrico	Baixa ou normal	Elevada	Normal
Contexto gástrico	Gastrite atrófica autoimune	Hiperplasia/hipertrofia de células parietais	Esporádico
Status de ECL	Hiperplasia	Hiperplasia	Normal
Graduação	G1 (maioria) G2 (raro) G3 (excepcionalmente raro)	G1 (maioria) G2 (raro)	G1 (raro) G2 G3(raro)
Estadio	I-II – 95% III – 4% IV – 1%	I-II – 70% III – 20% IV – 10%	I-II – 38% III – 32% IV – 30%
Metástases	1-3%	10-30%	50%
Sobrevida em 5 anos	100%	60-90%	<50%

*Carcinomas neuroendócrinos não apresentam sintomas ou contextos clínicos específicos, normalmente associados com lesões ulceradas volumosas com hemorragia gástrica.

VIII.2 Classificação histológica (Enets e OMS)

1. Tumor neuroendócrino G1 (NET G1/carcinoide): contagem mitótica < 2/2mm^2 e/ou índice de proliferação <3%.
2. Tumor neuroendócrino G2 (NET G2): contagem mitótica de 2 a 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação 3 a 20%.
3. Tumor neuroendócrino G3 (NEC): contagem mitótica > 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação > 20%.

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

O estudo imuno-histoquímico não é necessário para o diagnóstico da maioria dos TNE gástricos. Em casos duvidosos, um painel que contenha cromogranina A e sinaptofisina costuma ser suficiente para o diagnóstico. Contudo, a estimativa do índice de proliferação através da imunomarcação com Ki-67 é mandatória para a adequada graduação.

TNE do intestino delgado*Carcinomas Neuroendócrinos devem ser estadiados utilizando-se do protocolo de Carcinomas intestinais.

Códigos de topografia

C17 Intestino delgado
C17.0 Duodeno
C17.1 Jejuno
C17.2 Íleo (exclui válvula ileocecal)

I. Identificação

1. **Dados clínicos relevantes**

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados endoscópicos

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Duodeno
- ☐ Ampola de Vater
- ☐ Jejuno
- ☐ Íleo
- ☐ Não referido

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Ressecção endoscópica
- ☐ Ampulectomia
- ☐ Pancreaticoduodenectomia
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina

IV.2 Dimensões do espécime ___ x ___ x ___ cm

IV.3 Localização do tumor

- ☐ Duodeno
- ☐ Ampola de Vater
- ☐ Jejuno
- ☐ Íleo
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não referida

IV.4 Tamanho do tumor ___ x ___ x ___ cm

IV.5 Quantidade de tumores

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal (especificar número de tumores) _____
- ☐ Indefinida

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico

- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Índice mitótico:

V2.2 Contagem mitótica: ___/ 2mm²

- ☐ < 2 mitoses / 2mm2 – G1
- ☐ 2-20 mitoses / 2mm2 – G2
- ☐ >20 mitoses / 2mm2 – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Atividade mitótica deve ser avaliada contando no mínimo 10 CGA na área com maior atividade mitótica. (por ex. se estiver utilizando um microscópio com um campo de 0,55mm conte 8 CGA (cerca de 2mm²).

V2.3 Índice de reatividade de Ki-67: _____%

- ☐ < 3% – G1
- ☐ 3-20% – G2
- ☐ >20% – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Ki-67 percentagem deve ser avaliada na região mais celular e de maior expressão que contenha pelo menos 500 células.

V.3 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Intestino delgado
- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Sem evidência do tumor primário
- ☐ O tumor infiltra a lâmina própria
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade o tecido subseroso, sem acometimento de peritônio visceral
- ☐ O tumor acomete o peritônio visceral
- ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas
- ☐ Ampola de Vater
- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Sem evidência do tumor primário
- ☐ O tumor limitado à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi
- ☐ O tumor invade a parede duodenal
- ☐ O tumor invade o pâncreas
- ☐ O tumor invade as partes moles peripancreáticas
- ☐ O tumor acomete o ducto biliar comum
- ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.4 Margens

- ☐ Espécimes de ressecção de intestino delgado
- ☐ Livres [a menor distância do tumor à margem _____ é de _____ (cm ou mm)]
- ☐ Comprometidas (especificar o local)
- ☐ Proximal
- ☐ Distal
- ☐ Radial
- ☐ Profunda (ressecções endoscópicas)
- ☐ Mucosa (ressecções endoscópicas)

V.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.6 Invasão perineural e neural

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.7 Linfonodos regionais

- ☐ Não avaliados
- ☐ Número de linfonodos avaliados _____

- ☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de intestino delgado (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

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

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria ou submucosa e é ≤ 1 cm
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria ou é > 1 cm
- ☐ pT3 – O tumor jejunal ou ileal penetra a subserosa; o tumor duodenal ou ampular invade o pâncreas ou o retroperitônio
- ☐ pT4 – O tumor invade o peritônio visceral ou as estruturas vizinhas

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1a – Metástase restrita ao fígado.
- ☐ pM1b – Metástase a pelo menos um sítio extra-hepático (pulmão, ovário, linfonodos não regionais, peritôneo, etc.)
- ☐ pM1c – Metástase para fígado e sítio extra-hepático

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de duodenopancreatectomia: tumor neuroendócrino grau 1, bem diferenciado (TNE G1; OMS, 2018), medindo 1 cm de diâmetro, único, localizado em mucosa de intestino delgado (primeira porção duodenal), comprometendo mucosa e submucosa. Observam-se apenas duas figuras de mitose em 10 campos de grande aumento analisados.

Invasão vascular ou perineural não detectadas.

Realizado estudo imuno-histoquímico complementar (XXXX) com imunopositividade de marcadores neuroendócrinos em células neoplásicas (CD56, cromogranina ou sinaptofisina). A imunopositividade para Ki-67 foi inferior a 2% das células.

VIII. Considerações gerais

VIII.1 TNE de intestino delgado

A incidência de TNEs de delgado vem subindo de maneira constante nos últimos 30 anos com a maioria sendo esporádica, e uma pequena quantidade associada a síndromes familiares.

VIII.2 Classificação histológica (Enets e OMS)

1. Tumor neuroendócrino G1 (NET G1/carcinoide): contagem mitótica < 2/2mm^2 e/ou índice de proliferação <3%.
2. Tumor neuroendócrino G2 (NET G2): contagem mitótica de 2 a 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação 3 a 20%.
3. Tumor neuroendócrino G3 (NEC): contagem mitótica > 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação > 20%.

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

O estudo imuno-histoquímico não é necessário para o diagnóstico da maioria dos TNE. Em casos duvidosos, um painel que contenha cromogranina A e sinaptofisina costuma ser suficiente para o diagnóstico. Contudo, a estimativa do índice de proliferação através da imunomarcação com Ki-67 é mandatória para a adequada graduação.

TNE do pâncreas

Códigos de topografia

C25.0 Cabeça do pâncreas
C25.1 Corpo do pâncreas
C25.2 Cauda do pâncreas
C25.3 Cabeça do pâncreas
C25.4 Ilhotas de Langerhans (pâncreas endócrino)

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados de imagem

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Cabeça do pâncreas
- ☐ Corpo do pâncreas
- ☐ Cauda do pâncreas
- ☐ Duodeno
- ☐ Estômago
- ☐ Ducto biliar comum
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Nodulectomia
- ☐ Pancreaticoduodenectomia (procedimento de Whipple)
- ☐ Pancreatectomia parcial
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina

IV.2 Dimensões do espécime ___ x ___ x ___ cm

IV.3 Localização do tumor

- ☐ Cabeça do pâncreas
- ☐ Processo uncinado
- ☐ Corpo do pâncreas
- ☐ Cauda do pâncreas
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não referida

IV.4 Tamanho do tumor ___ x ___ x ___ cm

IV.5 Quantidade de tumores

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal (especificar número de tumores) _____
- ☐ Indefinida

V. Exame microscópico

V.1 Grau

- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Índice mitótico:

V2.2 Contagem mitótica: ___/ 2mm²

- ☐ < 2 mitoses / 2mm2 – G1
- ☐ 2-20 mitoses / 2mm2 – G2
- ☐ >20 mitoses / 2mm2 – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Atividade mitótica deve ser avaliada contando no mínimo 10 CGA na área com maior atividade mitótica. (por ex. se estiver utilizando um microscópio com um campo de 0,55mm conte 8 CGA (cerca de 2mm²).

V2.3 Índice de reatividade de Ki-67: _____%

- ☐ < 3% – G1
- ☐ 3-20% – G2
- ☐ >20% – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Ki-67 percentagem deve ser avaliada na região mais celular e de maior expressão que contenha pelo menos 500 células.

V.3 Tipo funcional

- ☐ Não avaliado
- ☐ TNE pancreático, tipo funcional
- ☐ Produtor de insulina
- ☐ Produtor de glucagon
- ☐ Produtor de somatostatina
- ☐ Produtor de gastrina
- ☐ Produtor de peptídio vasoativo intestinal (VIP)
- ☐ Produtor de serotonina
- ☐ Outro (especificar) _____

V.4 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Sem evidência do tumor primário
- ☐ Tumor confinado ao pâncreas
- ☐ O tumor invade a ampola de Vater
- ☐ O tumor invade o ducto biliar comum
- ☐ O tumor invade a parede duodenal
- ☐ O tumor invade as partes moles peripancreáticas
- ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.5 Margens

- ☐ Livres [a menor distância do tumor à margem _____ é de _____ (cm ou mm)]
- ☐ Comprometidas (especificar o local) _____
- ☐ Proximal
- ☐ Distal
- ☐ Processo uncinado
- ☐ Ducto biliar
- ☐ Margem de ressecção pancreática

V.6 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.7 Invasão perineural e neural

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.8 Linfonodos regionais

- ☐ Não avaliados
- ☐ Número de linfonodos avaliados _____
- ☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de pâncreas (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

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

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor limitado ao pâncreas e é ≤ 2 cm
- ☐ pT2 – Tumor limitado ao pâncreas entre 2-4 cm
- ☐ pT3 – Tumor limitado ao pâncreas > 4 cm ou invadindo o Duodeno, ou ducto biliar comum
- ☐ pT4 – O tumor acomete órgãos adjacentes (estômago, baço, cólon, adrenal ou segmento de delgado não duodenal) ou o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1a – Metástase restrita ao fígado.
- ☐ pM1b – Metástase a pelo menos um sítio extra-hepático (pulmão, ovário, linfonodos não regionais, peritôneo, etc.)
- ☐ pM1c – Metástase para fígado e sítio extra-hepático

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de pancreaticoduodenectomia: tumor neuroendócrino grau 1 (TNE G1; OMS, 2017), único, localizado e confinado à cabeça do pâncreas, medindo 1,6 x 1,5 cm, apresentando duas figuras de mitose em 10 campos de grande aumento.

Ausência de invasão vascular (linfática e sanguínea) e perineural.

Margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico. Trata-se de tumor não funcionante, com estudo imuno-histoquímico complementar (XXXX) com imunopositividade de marcadores neuroendócrinos em células neoplásicas (CD56, cromogranina ou sinaptofisina). A imunopositividade para Ki-67 foi inferior a 2% das células.

VIII. Considerações gerais

VIII.1 TNE funcionantes

Dentre os TNE do pâncreas funcionantes, cerca de metade dos casos é distribuída entre os insulinomas e os gastrinomas. VIPomas respondem por cerca de 12% dos casos e os glucagonomas por apenas 5%. Somatostinomas são ainda mais raros. Entre 14 e 48% dos TNE do pâncreas são não funcionantes (Tabela 2).

Tabela 2 TNE funcionantes.

	Insulinoma	Gastrinoma	VIPoma	Glucagonoma	Somatostatina
Peptídio secretado	Insulina	Gastrina	Peptídio vasoativo intestinal (VIP)	Glucagon	Somatostatina
Localização mais comum	Pâncreas	Duodeno (2/3) Pâncreas (1/3)	Pâncreas	Pâncreas	Pâncreas
Quadro clínico	Confusão, sudorese, fraqueza e outros sintomas de hipoglicemia episódica	Úlcera péptica grave e diarreia	Síndrome de Verner-Morrison (diarreia aquosa profusa com hipocalemia grave) e acloridria	Dermatite (eritema migratório necrolítico), perda de peso, diabete melito, estomatite, fenômenos tromboembólicos	Colelitíase, perda de peso, diarreia e esteatorreia
Comportamento maligno	< 10%	40 a 70%	50 a 80%	70%	60%

VIII.2 Classificação histológica (Enets e OMS)

1. Tumor neuroendócrino G1 (NET G1/carcinoide): contagem mitótica < 2/2mm^2 e/ou índice de proliferação <3%.
2. Tumor neuroendócrino G2 (NET G2): contagem mitótica de 2 a 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação 3 a 20%.
3. Tumor neuroendócrino G3 (NEC): contagem mitótica > 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação > 20%.

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

O estudo imuno-histoquímico não é necessário para o diagnóstico da maioria dos TNE. Em casos duvidosos, um painel que contenha cromogranina A e sinaptofisina costuma ser suficiente para o diagnóstico. Contudo, a estimativa do índice de proliferação através da imunomarcação com Ki-67 é mandatória para a adequada graduação.

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

Tumores neuroendócrinos de baixo e alto grau tendem a apresentar expressões imunofenotípicas similares, mas, em geral, a intensidade de marcação é menor nos tumores de alto grau, em especial da cromogranina. Eles podem ser agrupados pelo hormônio secretado predominante (p. ex., somatostatina, gastrina), mas geralmente também coram com cromogranina A e sinaptofisina. Nos TNE funcionantes, em geral, há detecção imuno-histoquímica do peptídio secretado. O detalhe é que a pesquisa rotineira dos peptídios hormonais por imuno-histoquímica não tem sido adotada, uma vez que a situação de funcionante é determinada pela presença ou não das síndromes clínicas. Várias citoceratinas podem estar expressas em TNE do pâncreas, incluindo citoceratina8, citoceratina 18 e CAM5.2. Citoceratinas7 e 20 são negativas na maioria dos casos. A expressão de citoceratina 19 em TNE do pâncreas é tida como associada a pior prognóstico. CD56 e CD57 tendem a marcar mais intensamente tumores neuroendócrinos de alto grau do que os de baixo grau, em padrão membrana. Um detalhe é que o CD56 também é positivo em vários outros tumores, especialmente o tumor sólido pseudopapilífero, importante diagnóstico diferencial do TNE de pâncreas. Tumores neuroendócrinos de alto grau também podem marcar para calcitonina, e lesões metastáticas podem ser confundidas como de origem tireoidiana PAX8 que é um marcador que ajuda em origem pancreática neste caso não será de auxilio, pois ele pode ser expresso também em carcinomas medulares (entretanto nestes sua expressão tende a ser fraca e focal). Expressão citoplasmática de CD10, em contraste com a marcação membrana, é mais comumente vista em tumores neuroendócrinos malignos do pâncreas.

TNE de cólon e de reto *Carcinomas Neuroendócrinos devem ser estadiados utilizando-se do protocolo de Carcinomas Colônicos.

Códigos de topografia

C18 Cólon
C19 Junção retossigmoide
C20 Reto

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados colonoscópicos

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Intestino grosso
- ☐ Ceco
- ☐ Cólon ascendente
- ☐ Cólon transverso
- ☐ Cólon descendente
- ☐ Cólon sigmoide
- ☐ Reto
- ☐ Ânus
- ☐ Íleo terminal
- ☐ Apêndice
- ☐ Outro (especificar) _____

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Hemicolectomia direita
- ☐ Retossigmoidectomia
- ☐ Colectomia total
- ☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina

IV.2 Dimensões do espécime ___ x ___ x ___ cm

IV.3 Localização do tumor

- ☐ Intestino grosso (descriminar) _____
- ☐ Reto
- ☐ Outra (especificar) _____
- ☐ Não referida

IV.4 Tamanho do tumor ___ x ___ x ___ cm

IV.5 Quantidade de tumores

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal (especificar número de tumores) _____
- ☐ Indefinida

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico

- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Índice mitótico:

V2.2 Contagem mitótica: ___/ 2mm^2

- ☐ < 2 mitoses / 2mm2 – G1
- ☐ 2-20 mitoses / 2mm2 – G2
- ☐ >20 mitoses / 2mm2 – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Atividade mitótica deve ser avaliada contando no mínimo 10 CGA na área com maior atividade mitótica. (por ex. se estiver utilizando um microscópio com um campo de 0,55mm conte 8 CGA (cerca de 2mm^2).

V2.3 Índice de reatividade de Ki-67: _____%

- ☐ < 3% – G1
- ☐ 3-20% – G2
- ☐ >20% – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Ki-67 percentagem deve ser avaliada na região mais celular e de maior expressão que contenha pelo menos 500 células.

V.3 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Sem evidência do tumor primário
- ☐ O tumor infiltra a lâmina própria
- ☐ O tumor invade, mas não atravessa a camada muscular da mucosa
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade o tecido subseroso, sem acometimento de peritônio visceral
- ☐ O tumor acomete o peritônio visceral
- ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.4 Margens

- ☐ Livres [a menor distância do tumor à margem ____ é de ____ (cm ou mm)]
- ☐ Comprometidas (especificar o local) _____
- ☐ Proximal
- ☐ Distal
- ☐ Radial

V.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.6 Invasão perineural e neural

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.7 Linfonodos regionais

- ☐ Não avaliados
- ☐ Número de linfonodos avaliados _____
- ☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de cólon e de reto (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

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

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário
- ☐ pT1 – O tumor invade a lâmina própria ou submucosa e é ≤ 2 cm
- ☐ pT1a – Tumor < 1 cm
- ☐ pT1b – Tumor de 1 a 2 cm
- ☐ pT2 – O tumor invade a camada muscular própria ou é > 2 cm
- ☐ pT3 – O tumor penetra a subserosa, ou os tecidos pericólicos/perirretais não peritonializados
- ☐ pT4 – O tumor invade o peritônio visceral ou as estruturas vizinhas

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1a – Metástase restrita ao fígado.
- ☐ pM1b – Metástase a pelo menos um sítio extra-hepático (pulmão, ovário, linfonodos não regionais, peritôneo, etc.)
- ☐ pM1c – Metástase para fígado e sítio extra-hepático

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de colectomia direita: tumor neuroendócrino de grau (TNE G1; OMS, 2018), bem diferenciado, medindo 1 cm de diâmetro, único, localizado em mucosa de intestino delgado (primeira porção duodenal), comprometendo mucosa e submucosa. Observam-se apenas duas figuras de mitose em 10 campos de grande aumento analisados.

Invasão vascular ou perineural não detectadas.

Realizado estudo imuno-histoquímico complementar (XXXX) com imunopositividade de marcadores neuroendócrinos em células neoplásicas (CD56, cromogranina ou sinaptofisina). A imunopositividade para Ki-67 foi inferior a 2% das células.

VIII. Considerações gerais

VIII.1 TNE de cólon e de reto

TNE de reto são comuns e respondem por cerca de 25% dos TNE de trato gastrointestinal, com uma leve predileção pela etnia asiática. Os TNE mitoticamente inativos e < 2 cm quase sempre apresentam comportamento clínico indolente. Os TNE de intestino grosso fora da região ileocecal e do reto são extremamente raros; a maioria desses tumores é grande e tem prognóstico pobre.

VIII.2 Classificação histológica (Enets e OMS)

1. Tumor neuroendócrino G1 (NET G1/carcinoide): contagem mitótica < 2/2mm^2 e/ou índice de proliferação <3%.
2. Tumor neuroendócrino G2 (NET G2): contagem mitótica de 2 a 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação 3 a 20%.
3. Tumor neuroendócrino G3 (NEC): contagem mitótica > 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação > 20%.

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

O estudo imuno-histoquímico não é necessário para o diagnóstico da maioria dos TNE. Em casos duvidosos, um painel que contenha cromogranina A e sinaptofisina costuma ser suficiente para o diagnóstico. Contudo, a estimativa do índice de proliferação através da imunomarcação com Ki-67 é mandatória para a adequada graduação. Vale ressaltar que a Cromogranina A pode ter expressão reduzida, ou até mesmo ser negativa nos TNE de cólon distal e de reto. Os TNE do reto podem expressar PSA.

TNE de apêndice

Código de topografia

C18.1 Apêndice

I. Identificação

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

II.2 Sintomas associados

II.3 Achados colonoscópicos

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Apêndice
- ☐ Ceco
- ☐ Cólon direito
- ☐ Íleo terminal
- ☐ Outro (especificar) _____

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Apendicectomia
- ☐ Apendicectomia e colectomia direita
- ☐ Outro (especificar) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina

IV.2 Dimensões do espécime ___ x ___ x ___ cm

IV.3 Localização do tumor

- ☐ Porção apical
- ☐ Porção média
- ☐ Porção proximal
- ☐ Outra (especificar) _____

IV.4 Tamanho do tumor ___ x ___ x ___ cm

V. Exame microscópico

V.1 Grau histológico

- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 1
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau 2
- ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado, grau não avaliado

V.2 Índice mitótico:

V2.2 Contagem mitótica: ___/ 2mm²

- ☐ < 2 mitoses / 2mm2 – G1
- ☐ 2-20 mitoses / 2mm2 – G2
- ☐ >20 mitoses / 2mm2 – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Atividade mitótica deve ser avaliada contando no mínimo 10 CGA na área com maior atividade mitótica. (por ex. se estiver utilizando um microscópio com um campo de 0,55mm conte 8 CGA (cerca de 2mm^2).

V2.3 Índice de reatividade de Ki-67: _____%

- ☐ < 3% – G1
- ☐ 3-20% – G2
- ☐ >20% – G3
- ☐ Não avaliável (_____)

Ki-67 percentagem deve ser avaliada na região mais celular e de maior expressão que contenha pelo menos 500 células.

V.3 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Não pode ser avaliada
- ☐ Sem evidência do tumor primário
- ☐ O tumor infiltra a lâmina própria
- ☐ O tumor invade a submucosa
- ☐ O tumor invade a camada muscular própria
- ☐ O tumor invade o tecido subseroso, sem acometimento de peritônio visceral
- ☐ O tumor acomete o peritônio visceral
- ☐ O tumor invade as estruturas vizinhas

V.4 Margens

- ☐ Livres [a menor distância do tumor à margem ____ é de ____ (cm ou mm)]
- ☐ Comprometidas (especificar o local) _____
- ☐ Proximal
- ☐ Mesentérica

V.5 Invasão vascular (linfática e/ou sanguínea)

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.6 Invasão perineural e neural

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.7 Linfonodos regionais

- ☐ Não avaliados
- ☐ Número de linfonodos avaliados _____
- ☐ Número de linfonodos acometidos _____

VI. Estadiamento patológico dos TNE de apêndice (pTNM)

Descritores (quando aplicável)

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

pT – Tumor primário*

- ☐ pTX – Tamanho do tumor primário não avaliável
- ☐ pT0 – Nenhuma evidência do tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor ≤ 2 cm
- ☐ pT2 – Tumor > 2 cm, mas ≤ 4 cm
- ☐ pT3 – Tumor > 4 cm ou com extensão para subserosa ou mesoapendice
- ☐ pT4 – O tumor **perfura o peritônio visceral** ou invade as estruturas vizinhas (não considerar extensão mural)

* **Nota:** O carcinoide de células caliciformes é classificado de acordo com o esquema de carcinoma.

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases ao exame histológico de rotina
- ☐ pN1 – Metástases em linfonodos regionais

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1a – Metástase restrita ao fígado.
- ☐ pM1b – Metástase a pelo menos um sítio extra-hepático (pulmão, ovário, linfonodos não regionais, peritôneo, etc.)
- ☐ pM1c – Metástase para fígado e sítio extra-hepático

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de apendicectomia: tumor neuroendócrino grau 1 (TNE G1; OMS, 2018).

VIII.2 Classificação histológica (Enets e OMS)

4. Tumor neuroendócrino G1 (NET G1/carcinoide): contagem mitótica < 2/2mm^2 e/ou índice de proliferação <3%.
5. Tumor neuroendócrino G2 (NET G2): contagem mitótica de 2 a 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação 3 a 20%.
6. Tumor neuroendócrino G3 (NEC): contagem mitótica > 20/2mm^2 e/ou índice de proliferação > 20%.

VIII.3 Estudo imuno-histoquímico

O estudo imuno-histoquímico não é necessário para o diagnóstico da maioria dos TNE. Em casos duvidosos, um painel que contenha cromogranina A e sinaptofisina costuma ser suficiente para o diagnóstico. Contudo, a estimativa do índice de proliferação através da imunomarcação com Ki-67 é mandatória para a adequada graduação.

IV.Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

Chanjuan Shi, MD, PhD*; Volkan Adsay, MD; Emily K. Bergsland, MD; Jordan Berlin, MD; Philip A. Branton, MD; Patrick L. Fitzgibbons, MD; Wendy L. Frankel, MD; Sanjay Kakar, MD;Veronica Klepeis, MD, PhD;David S. Klimstra, MD; Joseph T. Lewis, MD; Laura H. Tang, MD; Eugene Woltering, MD; Mary K. Washington MD, Ph; members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach, pancreas, duodenum colon and rectum https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates#usage

Graeme-Cook F. Neuroendocrine tumors of the GI tract and appendix. In: Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM, eds. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004:483-504.

Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13-27

Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al; and all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449(4):395-401.

Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Erbarut Seven I, Dursun N et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies.*Mod Pathol.* 2015;28(5):686-9411.

Shi C, Klimstra DS. Pancreatic neuroendocrine tumors: pathologic and molecular characteristics.*Semin Diagn Pathol.* 2014;31(6):498-511.

WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC, 2019.

Williams GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: selected topics. *Histopathology.* 2007;50(1):30-41.

Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Saunders T, Morgan R et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors.*Am J Surg Pathol.* 2012;36(2):173-184.

CAPÍTULO 50

SUPRARENAL NEOPLASIAS

Leonardo Cunha Dentz

Códigos de topografia

C74 Neoplasia maligna da glândula suprarrenal
C74.0 Córtex da suprarrenal
C74.1 Medula da suprarrenal

I. Identificação e resumo clínico

II. Procedimento cirúrgico

- ☐ Adrenalectomia parcial
- ☐ Adrenalectomia total
- ☐ Biópsia por agulha percutânea
- ☐ Adrenalectomia + nefrectomia
- ☐ Outro (especificar) : _____
- ☐ Não especificado

II.1 – Lateralidade do espécimen:

- ☐ Direito
- ☐ Esquerdo
- ☐ Bilateral
- ☐ Não especificado

III. Macroscopia

Dimensões ___ x ___ x ___ cm

Peso ____ g

Nódulo(s)

- ☐ Único
- ☐ Múltiplo

Dimensões do maior nódulo: ___ x ___ x ___ cm

Peso do tumor: _____gramas

Cor

- ☐ Amarelo
- ☐ Castanho
- ☐ Preto

Cápsula

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Calcificação

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Necrose

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Hemorragia

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Alterações císticas

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Invasão capsular

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Invasão vascular

- ☐ Presente (especificar : veia cava, veia renal ou quando clinicamente identificada)
- ☐ Ausente

IV. Microscopia

Tipo histológico

- ☐ Carcinoma adrenocortical
- ☐ Carcinoma adrenocortical, tipo oncocítico
- ☐ Carcinoma adrenocortical, tipo mixóide
- ☐ Carcinoma adrenocortical, tipo sarcomatóide
- ☐ Adenoma adrenocortical
- ☐ Outro (especificar):_____

Padrão arquitetural

- ☐ Sólido/difuso
- ☐ Alveolar
- ☐ Trabecular

Coloração

- ☐ Células claras
- ☐ Células eosinófilas

Núcleo

- ☐ Pleomorfismo
- ☐ Hipercromasia

Mitoses

- ☐ Presentes / 50CGA (especificar número de mitoses: _____)
- ☐ Atípicas

Necrose tumoral

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Alterações mielipomatosas

- ☐ Presentes
- ☐ Ausentes

Fibrose extensa

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Invasão vascular

- ☐ Presente vascular ( ) grande vaso ( ) microscópica
- ☐ Presente linfática
- ☐ Ausente

Invasão capsular

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Invasão sinusoidal

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Margens

- ☐ Não comprometidas pelo tumor (distância da margem mais próxima: ____mm)

Especificar margem, se possível:_____

- ☐ Comprometida pelo tumor

Especificar margem, se possível:_____

- ☐ Não aplicável

V. Linfonodos

- ☐ Número de linfonodos examinados: _____
- ☐ Número de linfonodos com metástase: _____

Extensão extranodal:

- ☐ Ausente
- ☐ Presente

VI. Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado
- ☐ Do tumor
- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Inconclusivo
- ☐ Da margem
- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Inconclusivo
- ☐ De outro tecido (especificar) _____
- ☐ Negativo
- ☐ Positivo
- ☐ Inconclusivo

VII. Estudos especiais

Reticulina:

- ☐ Positiva
- ☐ Negativa

Imuno-histoquímico

- ☐ Vimentina: ( ) positivo ( ) negativo

- ☐ Citoceratina: ( ) positivo ( ) negativo
- ☐ SF1 : ( ) positivo ( ) negativo
- ☐ Inibina : ( ) positivo ( ) negativo
- ☐ Calretinina: ( ) positivo ( ) negativo
- ☐ EMA: ( ) positivo ( ) negativo
- ☐ Ki67 : ( ) < 5% ( ) > 5 %
- ☐ IGF2 : ( ) positivo ( ) negativo
- ☐ Melan-A : ( ) positivo ( ) negativo

Tecido congelado para estudo

- ☐ Sim
- ☐ Não

Estudos genéticos

- ☐ Sim
- ☐ Não

Resultados _____

Microscopia eletrônica

- ☐ Sim
- ☐ Não

Resultados _____

VIII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de adrenalectomia esquerda: carcinoma de suprarrenal, padrão sólido, pesando 540 g e medindo 12 x 10 x 8 cm. Invasão vascular e capsular focal. Extensas áreas de necrose. Grau histológico: baixo grau (7 mitoses/ 50 CGA) Ausências de metástase em 3 de 3 linfonodos encontrados junto ao tumor. Estadiamento patológico: pT3 pN0.

Patologista responsável _____

Assinatura _____

CRM _____ Data ___ /___ /___

IX. Estadiamento

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor menor ou igual a 5 cm na sua maior dimensão, sem invasão extra-adrenal
- ☐ pT2 – Tumor maior do que 5 cm, sem invasão extra-adrenal
- ☐ pT3 – Tumor de qualquer tamanho, com invasão local, mas não infiltrando órgãos adjacentes
- ☐ pT4 – Tumor de qualquer tamanho com infiltração de órgãos adjacentes (rim, diafragma, pâncreas, baço ou fígado) ou grandes vasos sanguíneos (veia renal ou veia cava)

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Linfonodos regionais não avaliáveis
- ☐ pN0 – Linfonodos regionais negativos
- ☐ pN1 – Linfonodos regionais positivos

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 – Metástases a distância

X. Estadiamento clínico

Tabela 1 Estadiamento clínico da neoplasia da suprarrenal.

Estádio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 ou T2	N1	M0
	T3 ou T4	N0-1, X	M0
IV	T1-T4,X	N0-1,X	M1

XI.Estadiamento utilizado nos casos pediátricos

- ☐ Estádio I – Tumor completamente ressecado, com margens negativas, com peso menor ou igual a 200 g, sem metástases
- ☐ Estádio II – Tumor completamente ressecado, com margens negativas, com peso maior do que 200 g, sem metástases
- ☐ Estádio III – Tumor inoperável ou residual
- ☐ Estádio IV – Metástases hematogênicas ao diagnóstico clínico

Nota: O tumor residual é definido pela presença de restos macroscópicos ou microscópicos nas margens de ressecção.

XII. Comentários

Em tumores do córtex suprarrenal, ainda permanece como principal critério para malignidade a presença de metástases; entretanto, os tumores podem ser anatomopatologicamente classificados em benignos (adenomas) ou malignos (carcinomas), de acordo com a análise criteriosa de parâmetros macroscópicos e microscópicos, havendo correlação desses achados com o comportamento biológico.

Os achados laboratoriais (produção hormonal) e os seguintes dados clínicos em neoplasias do córtex suprarrenal são manifestações endócrinas relevantes: hipertensão arterial, alterações no peso corporal, feminilização ou virilismo. Também são importantes a história familiar, se houve cirurgia prévia para tumores adrenais (benignos ou malignos) ou em outros órgãos endócrinos, a existência de outras neoplasias (por exemplo: mama, pulmão e rim) que possam metastatizar para a suprarrenal e as terapias prévias (endócrinas ou não).

No diagnóstico diferencial entre tumores do córtex suprarrenal com tumores metastáticos e paragangliomas pouco diferenciados, a imunoexpressão de calretinina, inibina e melan-A pode ser de grande auxílio, favorecendo a origem em córtex suprarrenal.

Nos tumores do córtex suprarrenal, a superexpressão de Ki-67 é significativamente maior nos carcinomas que nos adenomas e correlaciona-se a índices mitótico e morfológico desfavoráveis. Entretanto, os aspectos morfológicos constituem ainda o melhor parâmetro em predizer o risco de metástases.

Quando presentes, os septos fibrosos são significativos e compreendem pelo menos um campo microscópico de grande aumento em espessura.

Seria interessante que os cortes histológicos fossem orientados por fotografias impressas do espécime, fotocópias da peça ou desenho. A amostragem deve ser ampla (pelo menos um corte por centímetro do tumor ou uma fatia inteira, preferencialmente), dando-se preferência às porções periféricas e a todas as áreas suspeitas de invasão capsular ou as áreas adjacentes à neoplasia. Após a secção inicial, o espécime deve ser fatiado à procura de áreas suspeitas.

Apesar de o peso ser importante, ele não pode ser usado como único critério para malignidade. De maneira geral, os tumores pesando menos de 50 g são mais comumente benignos e os de 100 g ou mais são provavelmente malignos. O peso do tumor é baseado no peso do espécimen ressecado, uma vez que, em geral, o tumor não é dissecado apropriadamente da glândula adjacente.

Carcinomas adrenocorticais são subclassificados com base no índice mitótico em baixo grau (menos ou igual a 20 mitoses por 50 campos de grande aumento) e alto grau (mais do que 20 mitoses por 50 campos de grande aumento). Alguns estudos apontam essa graduação como um fator prognóstico preditivo independente do comportamento.

Os tumores adrenocorticais associados a mutação do TP53 mostram comportamento mais agressivo.

A maioria dos carcinomas adrenocorticais são esporádicos. No entanto, algumas síndromes hereditárias são responsáveis pelos raros casos familiais, como a Síndrome de Li-Fraumeni que é responsável pela maioria dos casos pediátricos, especialmente na região sul do Brasil. Outras síndromes hereditárias associadas a carcinoma adrenocortical são a síndrome de Lynch, MEN1, Polipose adenomatosa familiar e Neurofibromatose tipo1.

XII.1 Critérios de malignidade dos tumores adrenocorticais – sistemas de escore (Hough et al., 1979)

XII.1.1 Critérios histológicos

1. Padrão de crescimento difuso (0,92).
2. Invasão vascular (0,92).
3. Necrose (0,69).
4. Traves fibrosas (1,0).
5. Invasão capsular (0,37).
6. Índice mitótico (> 1/10 HPF) (0,60).
7. Pleomorfismo moderado a intenso (0,39).

XII.1.2 Critérios não histológicos

1. Peso ≥ 100 g (0,60).
2. 17 cetosteroides urinários > 10 mg/g creatinina/24 horas (0,30).
3. Ausência de respostas ao ACTH (0,42).
4. Virilização ou ausência de função tumoral (0,42).
5. Perda de peso superior a 4.560 g em período de 3 meses (2,0).

Tumores malignos (escores 2,9 ± 0,9).

XII.1.3 Sistemas de Weiss (1984)

1. Grau nuclear III ou IV (nas áreas de maior grau, segundo critérios de Fuhrman).
2. Índice mitótico superior a 5 mitoses/50 HPF (em 10 HPF de 5 lâminas diferentes nas áreas de maior número).
3. Mitoses atípicas.
4. Porcentagem de células claras (similares às da zona fasciculada) inferior a 25%.
5. Arquitetura difusa em mais de um terço da neoplasia.
6. Presença de necrose.
7. Invasão venosa inquestionável.
8. Invasão sinusoidal inquestionável.
9. Invasão capsular inquestionável.

Nota 1: Presença de 3 ou mais desses critérios correlaciona-se com comportamento maligno.

Nota 2: O Sistema de Weiss não pode ser aplicado a tumores corticais pediátricos. Para tumores em pacientes abaixo dos 18 anos, foram propostos outros sistemas incluindo uma modificação do sistema de Weiss.

XII.1.4 Critérios de van Slooten de índices histológicos (IH) (van Slooten et al., 1985)

1. Presença de alterações degenerativas (necrose, hemorragia, fibrose e calcificações) (valor numérico: 5,7).
2. Perda da arquitetura normal (valor numérico 1,6).
3. Atipia nuclear moderada a intensa (valor numérico 2,1).
4. Hipercromasia nuclear moderada a intensa (valor numérico 2,6).
5. Nucléolos anormais (valor numérico 4,1).
6. Contagem mitótica superior a 02/10 HPF (valor numérico 9,0).
7. Invasão de cápsulas ou de vasos (valor numérico 3,3).

IH inferiores a 8,0 estão associados a tumores pequenos e ausência de metástases por período de 10 anos.

XII.1.5 Critérios de Lin-Weiss-Bisceglia para tumores adrenocorticais oncocíticos

Critérios maiores:

1. Mitose > 5 por 50 CGA
2. Mitoses atípicas
3. Invasão venosa

Critérios menores:

1. Tamanho > 10 cm e/ou peso > 200g
2. Necrose
3. Invasão sinusoidal
4. Invasão capsular

Nota: Presença de 1 critério maior indica malignidade e a presença de 1 a 4 critérios menores indica potencial maligno incerto.

XII.2 Processamento macroscópico

1. Examinar os contornos da glândula.
2. Cortar a veia suprarrenal e representar.
3. Pesar e medir a glândula.
4. Se a glândula estiver aumentada, determinar se é em decorrência de massa única, nódulos múltiplos ou hiperplasia difusa e seccionar a glândula com intervalos de 3 mm, perpendicularmente ao eixo maior.
   e. Medir o córtex e a medula na cabeça, no corpo e na cauda.
   f. Medir e relatar o aspecto do tumor ou dos nódulos na superfície de corte.
   g. Descrever o tumor quanto a cor, alterações císticas, presença de necrose, hemorragia, cápsula ou não, extensão do tumor e relação com o restante da glândula.
   h. Separar fragmentos do tumor fresco e guardar em temperatura -70°C, para exames bioquímicos futuros.
5. Amostragem:
6. Tumor até 2 cm no maior eixo: incluir toda a neoplasia com tecido adjacente, incluindo cápsula, margens e gordura peri-suprarrenal sobre o tumor.
   II. Tumores acima de 2 cm: representar pelo menos um fragmento por centímetro do tumor, incluindo todas as áreas de aspecto macroscópico diverso, inclusive margens e gordura peri-suprarrenal.

III. Nódulos múltiplos: representar todos os nódulos e numerar de acordo com o diagrama.
IV. Representar a glândula suprarrenal sem acometimento pelo tumor, cabeça, corpo e cauda.

XIII. Bibliografia

Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors (2017). WHO Classification of tumours of endocrine organs , 4th edition. IARC: Lyon 2017

Ozgur Mete, Lester Thompson, Sylvia Asa, Thomas Baker, Michael Berman, Lori Erickson, Thomas J. Giordano, Laurence M. Weiss, Arthur Tischler – Protocol for the Examination of Specimens from Patients with carcinoma of the adrenal gland, College of American Pathologists – February 2019

Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS, Carney JA, Carpenter PC. Adrenal cortical carcinoma – a continuing challenge. Surgery 1983; 94:926-31.

Hough AJ, Hollifield HW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. Am J Clin Pathol 1979;72:390-399.

Lack EE (ed.). Pathology of the adrenal glands. New York: Churchill Livingstone, 1990.

Lack EE (ed.). Atlas of tumor pathology: tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia, fascicle 19, Series 3. Washington: Armed Forces Institute of Pathology (U.S.), Universities Associated for Research and Education in Pathology, 1997.

Macfarlane DA. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. Ann R Coll Surg Engl. 1958;23(3):155-86.

National Institutes of Health, Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA et al. Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma). State-of-the-Science Conference Statement. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements, 2002.

van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characterists of benign and malignant adrenocortical tumor. Cancer 1985; 55:766-73.

Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. Am J Surg Pathol 2003; 27(7):867-81.

CAPÍTULO 51

TESTICULO NEOPLASIAS TESTICULARES E PARATESTICULARES

Isabela Werneck da Cunha

Códigos de topografia

C62 Neoplasia maligna dos testículos
C62.0 Testículo criptorquídico
C62.1 Testículo tópico
C62.9 Testículo, sem outras especificações (SOE)
C63 Neoplasia maligna de outros órgãos genitais masculinos e dos não especificados
C63.0 Epidídimo
C63.1 Cordão espermático
C63.2 Escroto
C63.7 Outros órgãos genitais masculinos especificados
C63.8 Lesão invasiva dos órgãos genitais masculinos
C63.9 Órgão genital masculino, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

- ☐ História prévia de criptorquidia tratada por orquipexia
- ☐ História prévia de tumor testicular contralateral tratado por orquiectomia com ou sem linfadenectomia
- ☐ Linfadenopatia para-aórtica e/ou retroperitoneal
- ☐ Aumento testicular
- ☐ Atrofia testicular
- ☐ Ginecomastia
- ☐ Genitália ambígua
- ☐ Níveis séricos de subunidade beta de gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG), lactato desidrogenase (LDH), alfafetoproteína (AFP)
- ☐ Resultados de exames complementares (ultrassonografia, tomografia computadorizada de abdome, radiografia de tórax)

_____

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Orquiectomia radical
  - ☐ Direita
  - ☐ Esquerda
  - ☐ Não especificada
- ☐ Orquiectomia parcial
  - ☐ Direita
  - ☐ Esquerda
  - ☐ Não especificada
- ☐ Linfadenectomia regional
  - ☐ Realizada
    - ☐ Especificar os grupos de linfonodos ressecados
  - ☐ Não realizada

IV. Exame macroscópico

IV.1 Tamanho e peso do espécime (sem incluir o cordão) ___ x ___ x ___ cm e ___ g

IV.2 Comprimento do cordão espermático ____ cm

IV.3 Tumor

- ☐ Único
- ☐ Multifocal

Tamanho (maior nódulo) ___ x ___ x ___ cm

Características: cor, consistência, presença de cistos, presença de necrose, hemorragia, tecido ósseo ou cartilagem _____

Extensão: confinado ao testículo, invade tecido hilar (rete testis), túnica vaginalis, epidídimo, cordão espermático, tecidos moles paratesticulares, outras estruturas _____

IV.4 Características do testículo não neoplásico:

- ☐ Cor, consistência, presença de cistos, fibrose, calcificações

IV.5 Características do epidídimo (especificar) _____

IV.6 Linfonodos

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes: informar topografia, número e dimensões do maior linfonodo

IV.7 Processamento macroscópico (Figuras 1 e 2)

- ☐ Medir e pesar o testículo; medir o comprimento e o diâmetro do cordão espermático
- ☐ Tirar a margem do cordão antes de abrir o testículo
- ☐ Cortar sagitalmente o testículo ainda fresco e fixar em formalina
- ☐ Fazer cortes perpendiculares seriados de 3 mm de espessura de cada metade do testículo até o limite da túnica albugínea, mantendo-a junto ao testículo; incluir todo o tumor ou uma secção para cada cm de tumor (se tumor menor do que 10 cm), sempre com a túnica albugínea; Incluir toda área com aspecto macroscópico distinto
- ☐ Incluir o hilo testicular (rete testis) e indicar o cassete que se encontra
- ☐ incluir também um corte de testículo não neoplásico
- ☐ Cortar o epidídimo longitudinalmente em todo o seu comprimento e representar uma secção
- ☐ Incluir uma seção da base do cordão e uma do terço médio (além da margem já retirada anteriormente)
- ☐ Representar os demais tecidos, se aplicável

☐ Dissecar a gordura em busca de estruturas nodulares ou fazer cortes transversais seriados para localizar linfonodos; tomar cuidado para separar os linfonodos de acordo com cada grupo topográfico, evitando misturá-los; representar todos os linfonodos identificados, separando-os de acordo com a localização topográfica

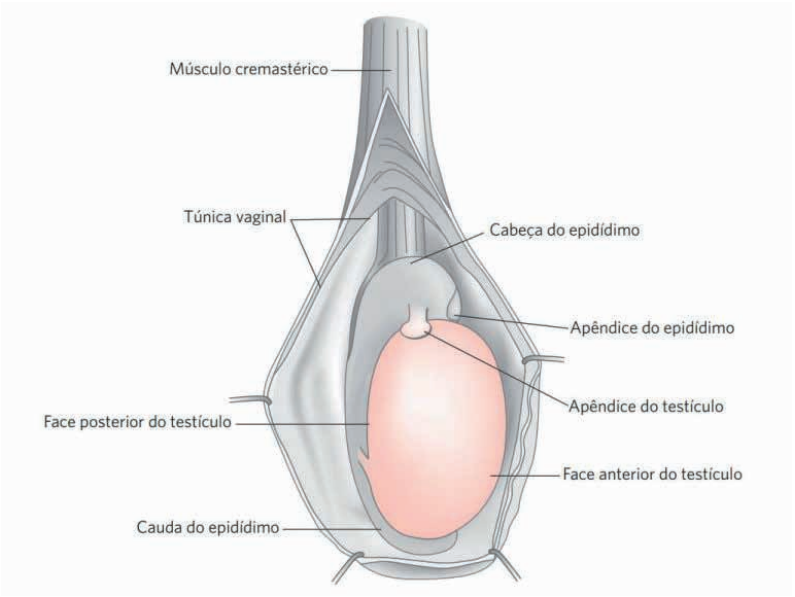


Figura 1 Vista lateral do testículo e do epidídimo normais.

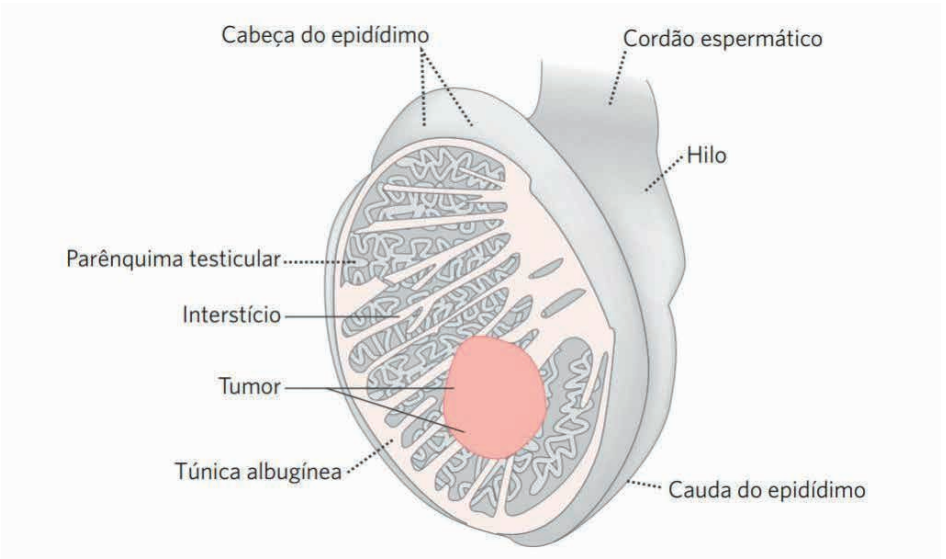


Figura 2 Corte longitudinal do testículo com tumor e do epidídimo.

Exame microscópico

V.1 Tipo histológico (World Health Organization/WHO)

Neoplasia de células germinativas não invasivas

- ☐ Neoplasia de células germinativas in situ não específica
- ☐ Neoplasia de células germinativas in situ específicas
  - ☐ Seminoma intratubular
  - ☐ Carcinoma embrionário intratubular

Neoplasias de células germinativas invasivas derivadas de neoplasias de células germinativas in situ (em sua forma pura)

- ☐ Seminoma
- ☐ Seminoma com células sinciciotrofoblásticas
- ☐ Carcinoma embrionário
- ☐ Tumor do seio endodérmico (pós púbere)
- ☐ Tumores trofoblásticos
  - ☐ Coriocarcinoma
  - ☐ Tumor trofoblástico do sítio placentário
  - ☐ Tumor trofoblástico epitelióide
  - ☐ Tumor trofoblástico cístico
- ☐ Teratoma
  - ☐ Teratoma pós púbere
  - ☐ Teratoma com componente somático maligno secundário (especificar)
- ☐ **Tumor de células germinativas misto** (especificar componentes e porcentagens aproximadas) _____

Neoplasias de células germinativas invasivas não relacionadas a neoplasias in situ

- ☐ Seminoma espermatocítico
- ☐ Teratoma pré-púbere
  - ☐ Cisto dermóide
  - ☐ Cisto epidermóide
  - ☐ Tumor neuroendócrino bem diferenciado
- ☐ Teratoma associado a Tumor de seio endodérmico do tipo pré-púbere
- ☐ Tumor de seio endodérmico pré púbere

Tumores do cordão sexual-estromal

- ☐ Tumor de células de Leydig
  - ☐ Tumor de células de Leydig maligno
- ☐ Tumor de células de Sertoli
  - ☐ Tumor de células de Sertoli de grandes células calcificante
  - ☐ Tumor de células de Sertoli variante intratubular de grandes células hialinizantes
- ☐ Tumor de células da granulosa
  - ☐ tipo adulto
  - ☐ tipo juvenil
- ☐ Tumores do grupo fibroma-tecoma
- ☐ Tumor do cordão sexual-estromal misto (especificar componentes e porcentagens aproximadas) _____
- ☐ Tumor do cordão sexual-estromal não classificado

Tumores mistos de células germinativas e de cordão sexual-estromal

- ☐ Gonadoblastoma

Demais tumores testiculares (miscelânea)

- ☐ Tumores do epitélio tipo ovariano
  - ☐ Cistadenoma seroso
  - ☐ Tumor seroso bordeline
  - ☐ Cistadenocarcinoma seroso
  - ☐ Cistadenoma mucinoso
  - ☐ Tumor mucinoso borderline
  - ☐ Cistadenocarcinoma mucinoso
  - ☐ Adenocarcinoma endometrióide
  - ☐ Adenocarcinoma de células claras
  - ☐ Tumor de Brenner
- ☐ Xantogranuloma juvenil
- ☐ Hemangioma

Tumores paratesticulares testiculares (miscelânea)

- ☐ Tumor adenomatóide
- ☐ Mesotelioma
  - ☐ Mesotelioma papilífero bem diferenciado

Tumores epididimários

- ☐ Cistadenoma
- ☐ Cistadenoma papilífero
- ☐ Adenocarcinoma
- ☐ Carcinoma de células escamosas
- ☐ Tumor neuroectodérmico melanótico
- ☐ Nefroblastoma
- ☐ Paraganglioma

Tumores mesenquimais do cordão espermático e anexos testiculares

- ☐ Tumores adipocíticos (especificar)
- ☐ Tumores de músculo liso (especificar)
- ☐ Tumores de músculo esquelético (especificar)
- ☐ Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos (especificar)
- ☐ Tumores da bainha neural (especificar)
- ☐ Demais tumores mesenquimais (especificar)

V.2 Extensão microscópica do tumor

- ☐ Restrito ao testículo
- ☐ Rete testis
- ☐ Epidídimo
- ☐ Gordura hilar
- ☐ Cordão espermático
- ☐ Túnica vaginalis (perfuração do mesotélio)
- ☐ Parede escrotal
- ☐ Outra (especificar) _____

V.3 Invasão linfovascular

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente

V.4 Margem(ns)

- ☐ Cordão espermático
  - ☐ Comprometida(s) pela neoplasia
  - ☐ Livre(s) de neoplasia
- ☐ Outra(s) (especificar) _____

V.5 Achados patológicos adicionais

- ☐ Neoplasia de células germinativas in situ
- ☐ Hiperplasia de células de Leydig
- ☐ Cicatriz, macrófagos contendo hemossiderina, calcificação intratubular, atrofia testicular (sinais de regressão tumoral ou tumor burned-out)

V.6 Linfonodos

Informar número total de linfonodos identificados e número de linfonodos comprometidos para cada região topográfica, assim como a dimensão máxima da metástase (cm) _____

1. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de orquiectomia radical direita/esquerda e linfadenectomia retroperitoneal:

- ☐ Tumor de células germinativas misto representado por seminoma (70%) e carcinoma embrionário (30%).

. Tamanho da neoplasia ___x___x____ cm

. Rete testis: livre/comprometida pela neoplasia
• Cordão espermático: livre/comprometido pela neoplasia
• Invasão linfovascular: presente/ não detectada.
• Margem de ressecção (cordão espermático): livre/ comprometida pela neoplasia.
• Presença/ ausência de metástases em X/X linfonodos examinados. (especificar localização dos linfonodos de acordo com o enviado)

Estadiamento patológico pTNM: pT, pN, pM.

VII.1 Estadiamento patológico AJCC 8ª edição 2017(pTNM)

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – Tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidências de tumor primário
- ☐ pTis – Neoplasia de células germinativas in situ
- ☐ pT1 – Tumor limitado ao testículo (incluindo rete testis) sem invasão linfovascular
  - ☐ pT1a* – Tumor menor que 3,0 cm
  - ☐ pT1b* – Tumor maior ou igual a 3,0 cm

* Somente aplicar subclassificação de pT1 a seminoma puro

- ☐ pT2 – Tumor limitado ao testículo (incluindo rete testis) com invasão linfovascular ou tumor estendendo-se ao epidídimo ou tecidos moles adjacentes ou tumor penetrando através da túnica albugínea, com comprometimento do mesotélio visceral; túnica vaginalis
- ☐ pT3 – Tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão linfovascular
- ☐ pT4 – Tumor invade o escroto com ou sem invasão linfovascular

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em massa linfonodal medindo até 2 cm na maior dimensão ou em até cinco linfonodos, nenhum medindo além até 2 cm na maior dimensão

- ☐ pN2 – Metástase em massa linfonodal medindo de 2 a 5 cm na maior dimensão ou em mais de cinco linfonodos nenhum medindo mais do que 5 cm; ou evidência de extensão extranodal
- ☐ pN3 – Metástase em massa linfonodal maior que 5 cm na maior dimensão

M – Metástases a distância

- ☐ M0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ M1 – Metástases a distância
  - ☐ M1a – Metástases pulmonares ou nodais não regionais
  - ☐ M1b – Metástases a distância em outro(s) sítio(s)

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Estudo imuno-histoquímico

O estudo imuno-histoquímico pode ser empregado com a finalidade de classificar os tumores testiculares e paratesticulares. Em relação às neoplasias testiculares, os principais marcadores empregados e sua utilidade diagnóstica estão identificados nas figuras (1 e 2) abaixo.

Principais marcadores empregados nas neoplasias testiculares e sua utilidade diagnóstica

Figura 3: Neoplasia de células germinativas X Neoplasia do cordão sexual estromal (imuno-histoquímica)

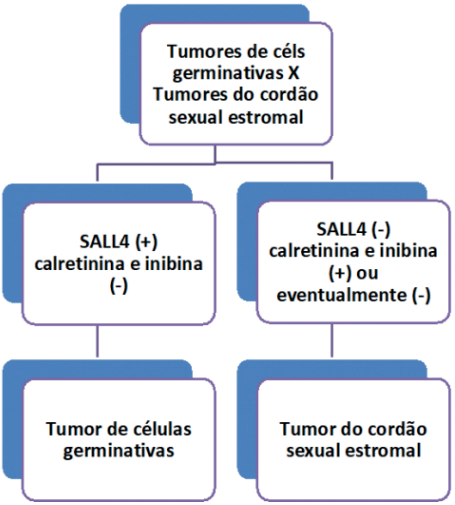
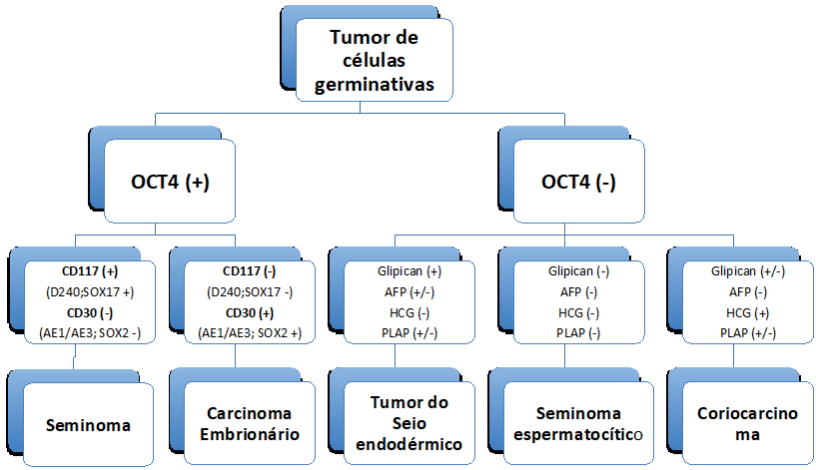


Figura 4: Diagnóstico diferencial de tumores de células germinativas (imuno-histoquímica)



Bibliografia

Amin MB, Edge SB, Greene FL (eds). AJCC Cancer Staging Manual. Eighth Edition. 2017. DO 10.1007/978-3-319-40618-3_59

Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (eds.). WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4th edition). IARC: Lyon, 2016.

Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. Am J Surg Pathol. 2014 Aug;38(8):e50-9. doi:10.1097/PAS.0000000000000233. PubMed PMID: 24832161.

Rosai J (ed.). Appendix D. Standardized surgical pathology reporting for major tumor types. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10. ed. Saint Louis: Mosby, 2011.

Rosai J (ed.). Appendix E. Guidelines for handling of most common and important surgical specimens. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10. ed. Saint Louis: Mosby, 2011.

CAPÍTULO 52

TIMO – TUMORES DO TIMO

Eduardo Moreira de Queiroga

Códigos de topografia

C37 Neoplasia maligna do timo

D15.0 Timo

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Localização da lesão

- ☐ Mediastino anterior
- ☐ Mediastino médio
- ☐ Mediastino posterior

II.2 Sintomas associados (especificar) _____

II.3 História de miastenia gravis ou outro processo autoimune/paraneoplásico (especificar) _____

II.4 História de cirurgia torácica prévia por doença neoplásica (especificar) _____

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Espécime

- ☐ Timo
- ☐ Timo e outras estruturas (especificar)
- ☐ Não referido

III.2 Procedimento cirúrgico

- ☐ Timectomia
- ☐ Timectomia parcial
- ☐ Outro (especificar) _____
- ☐ Não referido

IV.Exame macroscópico

IV.1 Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina a 10%
- ☐ Formalina não especificada

IV.2 Dimensões do espécime

Medidas ___ x ___ x ___ cm

IV.3 Peso ___ g

IV.4 Tamanho do tumor ___ x ___ x___ cm

IV.5 Condições da cápsula

- ☐ Presente (identificável)
- ☐ Ausente (não identificável)
- ☐ Rota
- ☐ Íntegra

IV.6 Tecidos anexos

- ☐ Gordura mediastinal
- ☐ Pleura
- ☐ Pulmão
- ☐ Parede torácica
- ☐ Pericárdio
- ☐ Outros (especificar) _____

IV.7 Processamento macroscópico

- ☐ Descrever a superfície da peça cirúrgica, pintar, pesar e medir o espécime em três dimensões
- ☐ Observar as estruturas anexas à peça cirúrgica (nervo, pulmão, pleura, pericárdio, etc.), descrevê-las e medi-las
- ☐ Cortar o espécime ao longo do maior eixo e, se possível, fotografar a superfície de corte
- ☐ Descrever o tumor: coloração, textura, nodularidade, necrose, septos fibrosos, hemorragia, calcificação, degeneração cística
- ☐ Identificar se há cápsula visível em torno do tumor e descrevê-la
- ☐ Observar o timo residual não neoplásico adjacente ao tumor. Quando não involuído, apresenta cor amarelada e aspecto lobulado. Se involuído, pode apresentar aspecto semelhante ao tecido adiposo
- ☐ Representação do tumor para a histologia: fazer pelo menos um cassete para cada centímetro da lesão (considerando o maior eixo do tumor). Se a superfície de corte do tumor for variegada, é recomendável fazer cortes extras para assegurar-se de que todas as áreas foram adequadamente representadas
- ☐ Se o tumor for encapsulado, é importante que a maioria dos cortes contenha o tumor e a relação com a cápsula (a superfície externa deve estar pintada)
- ☐ Se o tumor for predominantemente cístico, amostrá-lo extensamente (pelo menos dois cortes para cada centímetro da lesão), com particular atenção para as áreas sólidas, pois vários tumores do timo podem apresentar degeneração cística (incluindo seminoma, linfoma de Hodgkin, timoma, etc.)
- ☐ Fazer cortes representando as estruturas adjacentes (pleura, pericárdio, pulmão, diafragma)
- ☐ Se a peça cirúrgica apresentar timo residual, incluir fragmentos representativos
- ☐ Se algum linfonodo for identificado, anotar as medidas, localização anatômica e incluí-los na totalidade

Nota: A dissecção de linfonodos não é realizada rotineiramente em timectomias por timoma.

IV.8 Roteiro de relatório macroscópico

O espécime é recebido, fixado em formalina, a fresco ou outro, devidamente identificado, referido como "timoma ou excisão ou timectomia ou outro", e consiste em cor, consistência, forma e massa de aspecto de partes moles que mede ___ x ___ x ___ cm. A superfície externa é lisa/macia, brilhante/irregular, multinodular/hemorrágica e contém segmento de pulmão e/ou diafragma e/ou pleura e/ou pericárdio, etc. que mede(m) ___ x ___ x ___ cm. Os cortes revelam massa bem delimitada completa ou incompletamente envolta por cápsula fibrosa que mede cm de espessura máxima. O tumor mede ___ x ___ x ___ cm, é composto por tecido cor/consistência/homogêneo variegado com lobulação/áreas de necrose/hemorragia/calcificação/degeneração cística. Uma pequena porção de tecido tímico residual é identificada na periferia da massa. Cortes representativos foram submetidos ao exame microscópico.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

V.1.1 Timoma

- ☐ Timoma tipo A
- ☐ Timoma tipo AB
- ☐ Timoma tipo B1
- ☐ Timoma tipo B2
- ☐ Timoma tipo B3
- ☐ Outros (variantes): timoma micronodular com estroma linfoide, timoma metaplásico, timoma esclerosante, timoma microscópico, lipofibroadenoma

V.1.2 Carcinoma tímico

- ☐ Carcinoma escamoso
- ☐ Carcinoma basaloide
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
- ☐ Carcinoma do tipo linfoepitelioma
- ☐ Carcinoma sarcomatoide
- ☐ Carcinoma de células claras
- ☐ Adenocarcinoma
- ☐ Carcinoma do tipo NUT
- ☐ Carcinoma indiferenciado

V.1.3 Tumores Neuroendócrinos do Timo

- ☐ Carcinoide típico
- ☐ Carcinoide atípico
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- ☐ Outras variantes raras (especificar)

V.2 Extensão tumoral

- ☐ Tumor restrito ao timo
- ☐ Gordura mediastinal
- ☐ Pericárdio
- ☐ Diafragma
- ☐ Parênquima pulmonar (especificar lobo pulmonar) _____
- ☐ Pleura mediastinal
- ☐ Órgãos adjacentes ou estruturas (veia braquicefálica, veia cava superior, nervo frênico, parede torácica, artéria ou veia pulmonar extrapericárdica, aorta, vasos arqueados, artéria pulmonar intrapericárdica, miocárdio, traqueia, esôfago e outros)
- ☐ Outros (especificar) _____

V.3 Invasão angiolinfática

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada

V.4 Invasão perineural

- ☐ Não detectada
- ☐ Detectada

V.5 Linfonodos regionais

- ☐ Não identificados
- ☐ Ausência de metástase
- ☐ Presença de metástase
- ☐ Número de linfonodos examinados _____
- ☐ Número de linfonodos envolvidos _____

V.6 Achados patológicos adicionais

- ☐ Alterações involutivas na área de timo não neoplásico
- ☐ Fibrose
- ☐ Hiperplasia tímica folicular
- ☐ Hiperplasia tímica epitelial
- ☐ Hiperplasia tímica verdadeira
- ☐ Alteração cística no tumor
- ☐ Alteração cística no timo adjacente
- ☐ Outros (especificar) _____

V.7 Efeitos de tratamento

- ☐ Não aplicáveis
- ☐ Não podem ser determinados
- ☐ Presentes (especificar porcentagem de tumor residual viável)_____

V.8 Margens

- ☐ Não podem ser determinadas
- ☐ Ausência de envolvimento pelo tumor: distância do tumor para a margem mais próxima _____ mm
- ☐ Margem comprometida

Nota: A timectomia envolve dissecção e mobilização do timo do pericárdio e da pleura mediastinal. Na maior partes dos espécimes, a superfície posterior constitui a verdadeira margem cirúrgica. Essa superfície posterior da timectomia é de difícil identificação, sendo importante o contato com o cirurgião para a orientação do espécime antes de iniciar o processamento macroscópico. Alguns espécimes de timectomia apresentam ainda estruturas anexas (pleura, diafragma, pericárdio). As margens dessas estruturas devem ser identificadas pelo cirurgião e pintadas para facilitar a análise microscópica das margens cirúrgicas.

VI. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de timectomia: timoma tipo A (OMS), medindo ___ x ___ x ___ cm, localizado no mediastino anterior. Ausência de invasão capsular. Margens cirúrgicas livres. Ausência de envolvimento neoplásico de pleura, diafragma e pericárdio. Timo residual de aspecto involutivo. Estadiamento patológico: I (classificação de Masaoka modificada).

VII. Comentários

VII.1 Estadiamento patológico dos timomas (classificação de Masaoka modificada)

- ☐ I – Tumor encapsulado (macroscópica e microscopicamente) (inclui invasão capsular parcial – não transmural)
- ☐ IIa – Invasão microscópica transcapsular
- ☐ IIb – Invasão capsular macroscópica
- ☐ III – Invasão macroscópica de órgãos adjacentes
- ☐ IVa – Disseminação pleural ou pericárdica
- ☐ IVb – Disseminação hematogênica ou linfática
- ☐ Não pode ser determinado

VII.2 Estadiamento patológico dos timomas (classificação de Moran et al., 2012)

- ☐ 0 – Tumor encapsulado
- ☐ I – Tumor invade tecido adiposo peritímico
- ☐ II – Invasão direta
- ☐ IIA – Veia inonimada, pleura mediastinal ou pulmão
- ☐ IIB – Pericárdio
- ☐ IIC – Grandes vasos (aorta, veia cava superior) ou coração
- ☐ III – Doença metastática
- ☐ IIIA – Estruturas intratorácicas (diafragma, linfonodos)
- ☐ IIIB – Estruturas extratorácicas

VII.2.1 Informações com relação à proposta de estadiamento desenvolvida por Moran et al. (2012)

☐ Estádio 0: timoma encapsulado é um tumor envolto por cápsula de tecido fibroconectivo e restrito a ela, ou seja, a integridade da cápsula é preservada. Também são incluídos na categoria de timoma encapsulado (timoma não invasivo) os casos com invasão parcial da cápsula (o tecido tumoral é observado em meio ao tecido conectivo capsular, sem ultrapassar a cápsula totalmente).

• Estádio I: a neoplasia ultrapassa totalmente a cápsula fibrosa (a integridade capsular não está preservada) e penetra o tecido adiposo peritímico sem, contudo, envolver estruturas anatômicas vizinhas, como a pleura, pericárdio ou grandes vasos.

• Estádio IIA: o tumor envolve a veia inonimada, pleura ou parênquima pulmonar. A identificação da veia inonimada é difícil e requer a orientação por parte do cirurgião, de maneira ideal no momento da ressecção. Uma vez identificado o vaso, a neoplasia pode ser encontrada envolvendo a parede do vaso ou invadindo-o. O acometimento pleural é considerado quando há comprometimento da camada fibrosa submesotelial.

• Estádio IIB: a neoplasia envolve o pericárdio. A invasão da camada fibrosa submesotelial também deve ser considerada com acometimento pericárdico.

• Estádio IIC: o tumor pode envolver qualquer um dos grandes vasos por continuidade na parede do vaso ou penetrando-o diretamente. Também é considerado estádio IIC o caso em que há extensão direta ao músculo cardíaco.

• Estádio IIIA: o tumor invade o diafragma não por extensão direta, e sim por implantação por gravidade. A neoplasia deve envolver o músculo esquelético.

• Estádio IIIB: o tumor se estende para qualquer estrutura extratorácica.

As Figuras 1 a 3, a seguir, exemplificam os diferentes estádios tumorais propostos por Moran et al.

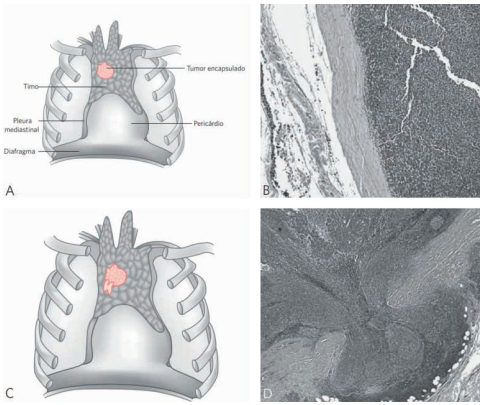


Figura 1 Representação esquemática dos timomas, estádios 0 e I.

Estádio 0: (A) tumor encapsulado; (B) características histológicas de timoma encapsulado – presença de faixa de tecido fibroconectivo denso separando o tumor do tecido adiposo (HE, x10). Estádio I: (C) invasão do tecido adiposo peritímico; (D) características histológicas de timoma invasivo – o tumor invade a cápsula (HE, x10).

Fonte: adaptada de American Society of Clinical Pathology.

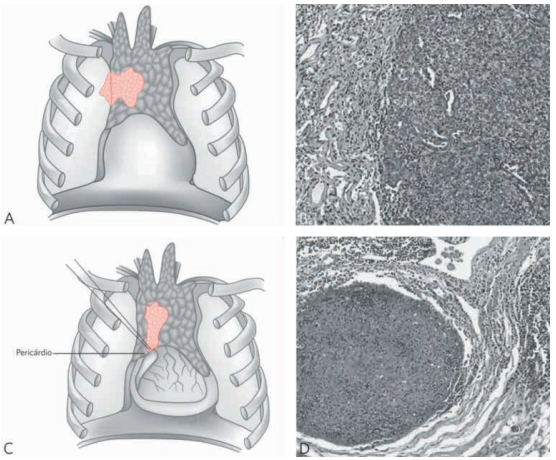


Figura 2 Representação esquemática dos timomas, estádios IIA e IIB.

Estádio IIA: (A) invasão por continuidade da pleura mediastinal, pulmão e/ou veia inonimada; (B) invasão do parênquima pulmonar (HE, x20). Estádio IIB: (C) invasão do pericárdio; (D) exemplo de invasão do pericárdio (HE, x20).

Fonte: adaptada de American Society of Clinical Pathology.

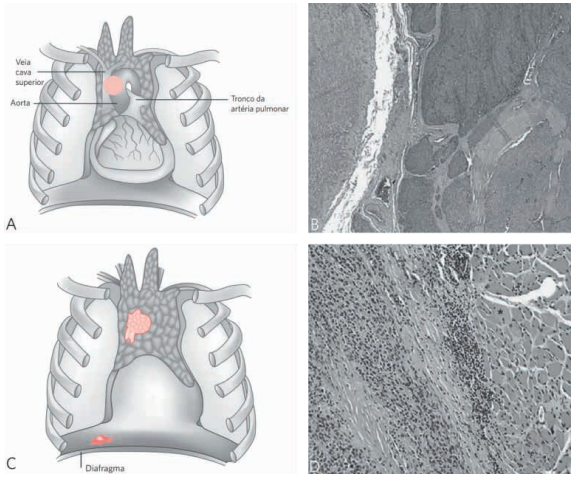


Figura 3 Representação esquemática dos timomas, estádios IIC e IIIA.

Estádio IIC: (A) invasão dos grandes vasos e coração; (B) timoma invadindo veia cava superior (HE, x10). Estádio IIIA: (C) implante tumoral no diafragma; (D) timoma envolvendo o diafragma (HE, x10).

Fonte: adaptada de American Society of Clinical Pathology.

VII.3 Estadiamento patológico (pTNM, AJCC 8ª edição)

- ☐ __m (tumor primário múltiplo
- ☐ __r (recorrente)
- ☐ __y (pós-tratamento)

pT – Tumor primário

- ☐ pTx – Não avaliável
- ☐ pT0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor completamente encapsulado ou com extensão na gordura mediastinal; pode envolver a pleura mediastinal
- ☐ pT1a – Tumor sem invasão de pleura mediastinal
- ☐ pT1b – Tumor com invasão direta da pleura mediastinal
- ☐ pT2 – Tumor invade o pericárdio (parcialmente ou toda a espessura)
- ☐ pT3 – Tumor com invasão de qualquer uma das seguintes estruturas: pulmão, veia braquicefálica, veia cava superior, nervo frênico, parede torácica ou artérias ou veias pulmonares extrapericárdicas
- ☐ pT4 – Tumor com invasão de qualquer uma das seguintes estruturas: aorta (arco, descendente ou ascendente), vasos arqueados, artéria pulmonar intrapericárdica, miocárdio, traqueia, esôfago

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNx – Não avaliáveis
- ☐ pN0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
- ☐ pN1 – Metástase em linfonodos anteriores (peritímicos)
- ☐ pN2 – Metástase em linfonodos intratorácicos profundos ou cervicais

pM – Metástases a distância

- ☐ pM1 – Metástase pleural, pericárdica ou metástase distante
- ☐ pM1a – Nódulo(s) pleural ou pericárdio
- ☐ pM1b – Nódulo parenquimatoso pulmonar ou metástase em órgãos distantes

VIII. Considerações gerais

VIII.1 Neoplasias epiteliais do timo, embora raras, são os tumores primários mais comuns do mediastino anterior. Apresentam espectro diversificado, que inclui neoplasias de baixo grau (timoma), de grau intermediário (timoma tipo B3) e de comportamento biológico agressivo (carcinoma tímico). Embora o mediastino anterossuperior corresponda à localização mais frequente deste grupo de tumores, neoplasias epiteliais tímicas têm sido descritas em outras localizações, como mediastino posterior, e em regiões anatômicas extramediastinais, como pleura, região cervical, tireoide e pulmão.

VIII.2 O timoma é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como neoplasia originária de/ou exibindo diferenciação epitelial tímica. Apresenta características organotípicas de diferenciação tímica, isto é, lobulação, espaços perivasculares, dupla população celular (epitelial e linfoide), com número variável de linfócitos T imaturos, áreas de diferenciação medular, em menor ou maior grau, e ausência de características citológicas de malignidade.

A classificação proposta pela OMS para os timomas (Tabela 1) é recomendada pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP). Todavia, sabe-se que a classificação dos timomas é complexa e que existem dificuldades de reprodutibilidade para o uso dessa classificação entre os patologistas. Dessa forma, outros esquemas de classificação podem ser usados.

VIII.3 O carcinoma tímico é definido pela OMS como neoplasia epitelial maligna com atipias citológicas, invasão e ausência de características organotípicas de diferenciação tímica. Os carcinomas tímicos, de uma forma geral, apresentam comportamento biológico agressivo, são mais frequentemente observados em adultos entre 30 e 60 anos de idade e, geralmente, no momento do diagnóstico, encontram-se em estádio avançado. Os carcinomas tímicos, em geral, não estão associados à miastenia gravis ou outras doenças autoimunes. Em razão da complexa origem embrionária do timo e da ausência de características de diferenciação tímica, os carcinomas tímicos são bastante heterogêneos morfologicamente. Há vários subtipos histológicos de carcinoma tímico que apresentam superposição morfológica com carcinomas de outras localizações anatômicas, incluindo: carcinoma escamoso, carcinoma basaloide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma indiferenciado tipo linfoepitelioma, carcinoma sarcomatoide, carcinossarcoma, adenocarcinoma, carcinoma anaplásico, carcinoma rabdoide, carcinoma neuroendócrino, entre outros. O diagnóstico de carcinoma tímico só pode ser confirmado quando não houver evidência de outra neoplasia, do mesmo tipo histológico, em outra localização anatômica. Em relação aos tumores neuroendócrinos do timo, os mesmos critérios usados na classificação de neoplasia neuroendócrina do pulmão são aplicados na distinção entre carcinoides típico e atípico. A justificativa para incluir o carcinoide típico do timo no grupo de carcinoma neuroendócrino bem diferenciado se deve ao fato de que mesmo tumores aparentemente inocentes, pequenos e encapsulados apresentam capacidade de recorrência e metástase a distância.

VIII.4 Estudo imuno-histoquímico: o componente neoplásico dos timomas, ou seja, as células epiteliais, expressam invariavelmente citoceratina. Os anticorpos anticitoceratina de amplo espectro (p. ex., coquetel de anticorpos monoclonais AE1/AE3) são ideais na caracterização das células neoplásicas do timoma. Caracteristicamente, os timomas expressam citoceratina em padrão "dendrítico" ou "anastomosante", com exceção do timoma medular em que a positividade é do tipo citoplasmático. Praticamente todos os subtipos de timomas são positivos para citoceratinas 5/6, 7, 14 e 19 e negativos para citoceratina 20. Independentemente do subtipo histológico, todos os timomas são positivos, em padrão nuclear, para proteína P63. Outro achado imuno-histoquímico característico dos timomas é a positividade para CD20, em padrão de membrana, que ocorre em 70 a 90% dos casos especialmente nos subtipos A e AB. O CD5 é negativo nos timomas. Há certa peculiaridade no imunofenótipo da população linfoide dos timomas. Em praticamente todos os timomas, os linfócitos de fundo apresentam imunofenótipo de imaturidade linfoide, ou seja, CD1a+, TdT+ e CD99+. É importante salientar, contudo, que timomas com diferenciação medular costumam exibir maturidade da população linfoide, ou seja, CD1a-, TdT- e CD99-. Em casos de suspeita de timoma ectópico (p. ex., timomas pulmonares ou pleurais), a caracterização de população linfoide imatura é de grande valia na confirmação diagnóstica do timoma, pois essa é a única neoplasia que apresenta população de linfócitos T imaturos de permeio às células neoplásicas epiteliais. Timomas metaplásicos, que são definidos pela presença de ilhas anastomosantes de células epiteliais, em meio às células fusiformes sem atipias, apresentam linfócitos T com imunofenótipo maduro.

Os carcinomas tímicos, por sua vez, expressam CD5 (62 a 80%) e CD117 (80 a 86%). CD5 e CD117 são quase sempre negativos em timomas e não são frequentemente expressos em carcinomas de outros sítios anatômicos. Outro papel da imuno-histoquímica nesse grupo de neoplasia diz respeito à tentativa de definição do subtipo de carcinoma tímico. Por exemplo, em casos de carcinoma tímico com diferenciação neuroendócrina, os marcadores cromogranina A e sinaptofisina devem ser incluídos no painel. Por outro lado, carcinomas tímicos com diferenciação escamosa são positivos para citoceratinas de alto peso molecular, além da proteína P63.

A expressão de PAX8 também tem sido relatada em até 97% dos timomas e em 77% dos casos de carcinomas tímicos.

O diagnóstico de carcinoma do tipo NUT pode ser confirmado através de estudo imuno-histoquímico, FISH ou estudos moleculares.

Tabela 1 Classificação dos timomas (OMS, 2004).

Tipo de linfoma	Descrição	Frequência
A	Timoma medular/de células fusiformes	4 a 19%
AB	Misto	15 a 43%
B1	Rico em linfócitos/predominantemente cortical	6 a 17%
B2	Cortical	18 a 42%
B3	Atípico	7 a 25%

IX. Bibliografia

American Society of Clinical Pathology (ASCP). Disponível em: www.ascp.org.

Moran CA, Walsh G, Suster S, Kaiser L. Thymomas II: a clinicopathologic correlation of 250 cases with a proposed staging system with emphasis on pathologic assessment. Am J Clin Pathol 2012; 137(3):451-61.

Moran CA, Weissferdt A, Kalhor N, Solis LM, Behrens C, Wistuba II et al. Thymomas I: a clinicopathologic correlation of 250 cases with emphasis on the World Health Organization schema. Am J Clin Pathol 2012; 137(3):444-50.

Ordóñez NG. Value of PAX 8 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. Adv Anat Pathol 2012; 19(3):140-51.

Rosai J. Appendix D – Standardized surgical pathology reporting for major tumor types.

In: Rosai J (ed.). Ackerman's surgical pathology. Mosby, 2011.

Suster S. Thimic carcinoma: update of current diagnostic criteria and histologic types. Semin Diagn Pathol 2005; 22(3):198-21.

Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al. (eds.). World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edition. Lyon: IARC Press, 2015.

CAPÍTULO 53

TIREOIDE – NEOPLASIAS

Humberto Carvalho Carneiro

Códigos de topografia

C54 Neoplasia benigna da glândula tireoide
C73 Neoplasia maligna da glândula tireoide

1. **Identificação e resumo clínico**
2. **Dados clínicos relevantes**

Eutireoidismo, hipotireoidismo, hipertireoidismo, eutireoidismo compensado

Tratamento prévio

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar)[1] _____

Radiação prévia de cabeça e pescoço (terapêutica ou ocupacional) ou exposição aguda a radiação (ex: acidente nuclear)

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

História familiar de doenças da tireoide, síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM), síndromes hereditárias com predisposição ao câncer, incluindo Síndrome de Tumor PTEN-Hamartoma, Li Fraumeni e Síndrome de Lynch

Estudo ultrassonográfico

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado (diagnóstico com número e localização de nódulos, descrição e categoria TIRADS)

Estudo cintilográfico

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado
  - ☐ Nódulo quente
  - ☐ Nódulo frio

Estudo citológico

[1] Inclui ablação por radiofrequência de nódulos tireoidianos

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado (diagnóstico, descrição microscópica e categoria Bethesda)

Data ___ /___ /___

Exames laboratoriais

- ☐ Não realizados
- ☐ Realizados
  - ☐ Provas de função tireoidiana
  - ☐ Anticorpos
  - ☐ PTH, calcitonina

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Lobectomia
  - ☐ Direita
  - ☐ Esquerda
- ☐ Istmectomia
- ☐ Tireoidectomia parcial
  - ☐ Hemitireoidectomia direita (lobo direito e parte do istmo)
  - ☐ Hemitireoidectomia esquerda (lobo esquerdo e parte do istmo)
  - ☐ Ressecções parciais de lobos e nodulectomias
  - ☐ Totalização de tireoidectomia
- ☐ Tireoidectomia total
- ☐ Tireoidectomia total com dissecção de linfonodos do compartimento central (níveis VI – peritireoidianos, pré-traqueais, paratraqueais, délficos) ou mediastinais altos (nível VII)
- ☐ Tireoidectomia total com dissecção de linfonodos laterais (níveis I a V)
- ☐ Outro procedimento (especificar) _____
- ☐ Não especificado

NOTA: especificar na descrição do material porções mergulhantes/intratorácicas de bócios mais volumosos.

1. **Exame de congelação**

- ☐ Não realizado
- ☐ Do(s) tumor(es)
  - ☐ Negativo/Benigno
    - ☐ Doença nodular folicular da tireoide
    - ☐ Tireoidite
    - ☐ outros
  - ☐ Positivo (vide classificação abaixo)
  - ☐ Aguardar parafina
    - ☐ Lesão folicular encapsulada
    - ☐ Outros
- ☐ Do(s) linfonodo(s)
  - ☐ Negativo
  - ☐ Positivo
  - ☐ Aguardar parafina
- ☐ De lesões peritireoidianas
  - ☐ Paratireoide normal
  - ☐ Adenoma de paratireoide

1. **Exame macroscópico**

Fixação do espécime

- ☐ A fresco
- ☐ Formalina tamponada a 10%
- ☐ Outro fixador (especificar) _____

Órgão(s) e/ou tecido(s) recebido(s) _____

Dimensões e peso do espécime (especificar o tamanho total da glândula e de cada lobo/istmo, nos eixos superior-inferior; látero-lateral e ântero-posterior)

- ☐ Medidas ___ x ___ x ___ cm
- ☐ Peso ____ g

Características da superfície externa do espécime: cor, estado da cápsula, retrações, soluções de continuidade

Paratireoide(s)

- ☐ Não
- ☐ Sim
  - ☐ Localização
  - ☐ Número
  - ☐ Dimensões ___ x ___ x ___ cm

Presença de tecido não tireoidiano

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

Quantidade de nódulos _____

Localização do(s) nódulo(s)

- ☐ Lobo direito, terço superior/médio/inferior
- ☐ Lobo esquerdo, terço superior/médio/inferior
- ☐ Istmo

Dimensão(ões) do(s) nódulo(s) ___ x ___ x ___ cm

Características do(s) nódulo(s):

- ☐ Delimitação
  - ☐ Encapsulado(s)
  - ☐ Não encapsulado(s), bem delimitado(s)
  - ☐ Mal delimitado(s), Infiltrativo(s)
- ☐ Consistência/Aspecto
  - ☐ Coloide
  - ☐ Sólido
  - ☐ Sólido-cístico
  - ☐ Cístico
- ☐ Cor
- ☐ Outras alterações
  - ☐ Necrose
  - ☐ Calcificações
  - ☐ Hemorragia
- ☐ Distância da margem radial/cápsula

Nota: Caso haja mais de um tumor, a descrição macroscópica deve ser feita para cada um, separadamente. Em caso de múltiplos nódulos por toda a tireoide, a descrição detalhada pode ser feita só com os nódulos dominantes e/ou suspeitos, o restante descrito como "aspecto multinodular" típico da doença nodular folicular da tireoide.

Linfadenectomia

- ☐ Não
- ☐ Sim
  - ☐ A fresco
  - ☐ Fixado (especificar) _____
  - ☐ Localização de cada grupo de linfonodos _____
  - ☐ Número de linfonodos _____
  - ☐ Dimensões de linfonodo(s) _____

V.1 Processamento macroscópico

Além dos procedimentos de rotina, é obrigatório (para orientação mais detalhada ver comentários no final deste capítulo):

☐ Orientar a peça cirúrgica: determinar o que é anterior/posterior, superior/inferior e direito/esquerdo. Por vezes, a orientação do espécime pode ser difícil. Para auxílio, o istmo pode ser usado para identificação da porção inferior da glândula e a superfície posterior é geralmente mais côncava e cruenta do que a anterior, que é bosselada e mais lisa.
☐ Analisar a superfície externa da glândula, verificando a presença de tecido ou estruturas extratireoidianas, como segmento de músculo esquelético, linfonodos e paratireoides.
☐ Pintar a superfície externa de acordo com o protocolo do serviço.

V.3 Laudo macroscópico (exemplo)

Produto de tireoidectomia total. Recebido, em formalina para exame anatomopatológico convencional, glândula tireoide medindo 4,0 x 5,1 x 1,5 cm e pesando 18g. O lobo direito mede 4,0 x 1,6 x 1,3 cm (pintado em verde), o istmo mede 1,2 x 2,0 x 0,8 cm (pintado em preto) e o lobo esquerdo mede 3,5 x 1,5 x 1,5 cm (pintado em amarelo), nos eixos superior-inferior, látero-lateral e ântero-posterior, respectivamente. A superfície externa é bosselada e lobulada, revestida por fina cápsula transparente, com aderência de pequeno feixe muscular no terço médio do lobo direito. Aos cortes sequenciais em fatias perpendiculares aos eixos longitudinais, observam-se 2 nódulos:

Nódulo 1: localizado em terço médio direito, em correspondência ao feixe muscular citado, medindo 1,5 x 1,0 x 1,0 cm, infiltrativo, de aspecto sólido e coloração esbranquiçada. Não há extensão macroscópica ao fragmento de músculo identificado;

Nódulo 2: localizado em terço superior esquerdo, medindo 0,9 x 0,8 x 0,8 cm, parcialmente encapsulado, de aspecto coloide e coloração acastanhada

O parênquima adjacente é castanho e de aspecto carnoso, sem outras alterações macroscópicas.

Acompanha produto de linfadenectomia cervical do nível VI direito, que consta de segmento irregular de gordura medindo 2,0 x 1,5 x 1,0 cm. Aos cortes, foram isolados 3 nódulos pardos e elásticos, o maior medindo 0,4 x 0,3 cm.

Fragmentos representativos são submetidos a exame microscópico.

Cassetes:

Lobo direito, terço superior, 2F/1C; Lobo direito, terço médio e nódulo 1 (todo incluído), 4F/2C; Lobo direito, terço inferior, 2F/1C; Istmo, 3F/1C; Lobo esquerdo, terço superior e nódulo, 2 2F/2C; Lobo esquerdo, terço médio, 2F/2C; Lobo esquerdo terço inferior, 2F/2C; Linfonodos nível VI direito, 3F/1C.

1. **Exame microscópico**

VI.1 Tipo histológico

VI.1.1 Tumores benignos

- ☐ Doença nodular folicular da tireoide (nomenclatura aceitável: Hiperplasia nodular)
- ☐ Adenoma folicular
- ☐ Adenoma folicular com arquitetura papilífera
- ☐ Adenoma oncocítico da tireoide
- ☐ Outros (inclui cistos tireoidianos, paratireoides intratireoidianas e outras lesões incomuns)

VI.1.2 Tumores de baixo risco

- ☐ Neoplasia folicular não-invasiva da tireoide com características nucleares papilífero-símiles (NIFTP)
- ☐ Tumor trabecular hialinizante
- ☐ Tumores de potencial de malignidade incerto, subtipos (necessariamente um subtipo deve ser atribuído):
  - ☐ Tumor folicular de potencial de malignidade incerto (FT-UMP)
  - ☐ Tumor bem diferenciado de potencial de malignidade incerto (WDT-UMP)

VI.1.3 Carcinomas de tireoide

VI.1.3.1 Carcinomas de derivação folicular

- ☐ Carcinoma folicular da tireoide, subtipos (necessariamente um subtipo deve ser atribuído)
  - ☐ Minimamente invasivo
  - ☐ Encapsulado, angioinvasivo
  - ☐ Extensamente invasivo
- ☐ Carcinoma papilífero da tireoide (necessariamente um subtipo deve ser atribuído):
  - ☐ Folicular, encapsulado, invasivo
  - ☐ Folicular, infiltrativo
  - ☐ Clássico
  - ☐ Clássico, encapsulado
  - ☐ Esclerosante difuso
  - ☐ Sólido/trabecular
  - ☐ Warthin-símile
  - ☐ Oncocítico
  - ☐ Células claras
  - ☐ Fusocelular
  - ☐ Com estroma tipo fibromatose desmoide/fasciíte-símile
  - ☐ Células altas
  - ☐ *Hobnail*
  - ☐ Células colunares
- ☐ Carcinoma oncocítico da tireoide, subtipos (necessariamente um subtipo deve ser atribuído)
  - ☐ Minimamente invasivo
  - ☐ Encapsulado, angioinvasivo
  - ☐ Extensamente invasivo
- ☐ Carcinomas de derivação folicular de alto grau (necessariamente um subtipo deve ser atribuído)
  - ☐ Carcinoma diferenciado da tireoide de alto grau (papilífero, folicular ou oncocítico)
  - ☐ Carcinoma pouco diferenciado da tireoide
- ☐ Carcinoma anaplásico da tireoide (nomenclatura aceitável: carcinoma indiferenciado da tireoide)

VI1.3.2 Carcinomas derivados de células C

- ☐ Carcinoma medular da tireoide (padrão citoarquitetural pode ser relatado)
  - ☐ Microcarcinoma medular da tireoide

VI1.3.3 Carcinomas mistos de derivação folicular e de células C

- ☐ Carcinoma misto medular-folicular
- ☐ Carcinoma misto medular-papilífero
- ☐ Carcinoma misto medular e oncocítico
- ☐ Carcinoma misto medular e pouco diferenciado
- ☐ Carcinoma misto medular e anaplásico

VI1.3.4 Carcinomas tipo glândula salivar da tireoide

- ☐ Carcinoma mucoepidermoide
- ☐ Carcinoma secretor (evitar termo "MASC")

VI1.3.5 Tumores de histogênese incerta

- ☐ Carcinoma morular-cribriforme
- ☐ Carcinoma mucoepidermoide esclerosante com eosinofilia

VI1.3.6 Tumores tímicos intratireoidianos

- ☐ Timoma (classificar segundo o subtipo)
- ☐ Tumor epitelial fusiforme com elementos tímico-símiles (SETTLE)
- ☐ Carcinoma tímico intratireoidiano (aceitável: carcinoma intratireoidiano com elementos tímico-símiles – CASTLE)

VI1.3.7 Tumores embrionários

- ☐ Tireoblastoma (evitar "teratoma imaturo, teratoma maligno, carcinossarcoma")

VI1.3.7 Outros tumores

- ☐ Linfomas, plasmocitoma primário
- ☐ Paraganglioma
- ☐ Tumor fibroso solitário
- ☐ Tumores de células dendríticas foliculares
- ☐ Histiocitose de células de Langerhans
- ☐ Tumores secundários
- ☐ Outros tumores___

VI.2 Padrões citoarquiteturais/subtipos observados (para o carcinoma papilífero da tireoide, carcinoma pouco diferenciado e carcinoma anaplásico)

VI2.1 Proporção em % de cada subtipo por nódulo, especialmente subtipos de comportamento agressivo (ver exemplo abaixo)

VI.3 Focalidade

VI3.1 Número de focos tumorais

VI.4 Localização (por nódulo, correspondente ao exame macroscópico)

VI.5 Tamanho do tumor ou do maior foco tumoral

VI.6 Invasão vascular (vasos venosos)

- ☐ Presente
  - ☐ Focal (menos de 4 vasos)[1]
  - ☐ Extensa (4 ou mais vasos)
- ☐ Ausente

VI7. Invasão linfática

- ☐ Presente
  - ☐ Disseminação intratireoidiana (intraparenquimatosa)
- ☐ Ausente

VI8. Infiltração perineural

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

VI9. Índice mitótico

- ☐ Não foram detectadas figuras de mitose
- ☐ __ mitoses/2 mm^2

VI10. Necrose tumoral

[2] A informação do número de focos de invasão vascular deve ser feita apenas para carcinomas foliculares e oncocíticos

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

VI11. Extensão extratireoidiana microscópica

- ☐ Presente (especificar)
  - ☐ Tecido adiposo peritireoidiano
  - ☐ Paratireoide (por contiguidade)
  - ☐ Tecido muscular esquelético
  - ☐ Outras estruturas (especificar)
- ☐ Ausente

VI12. Extensão extratireoidiana macroscópica[1]

- ☐ Presente
  - ☐ Músculo esquelético
  - ☐ Esôfago
  - ☐ Traqueia
  - ☐ Pele
  - ☐ Outros (especificar)
- ☐ Ausente

VI13. Margens cirúrgicas

- ☐ Todas as margens estão livres de neoplasia
- ☐ Margem radial coincidente com a neoplasia (especificar nódulo/topografia)
- ☐ Margem cirúrgica não avaliável

VI14. Relação entre a margem coincidente e a extensão extratireoidiana

- ☐ Não se aplica
- ☐ Não há correspondência entra margem comprometida e a extensão extratireoidiana
- ☐ Margem coincidente corresponde ao foco de extensão extratireoidiana

VI15. Linfonodos regionais

- ☐ Linfonodos não foram enviados ou isolados
- ☐ Foram isolados ____ linfonodos, todos livres de neoplasia
- ☐ Metástase de carcinoma ____ para ____ entre ____ linfonodos examinados
  - ☐ Distribuição de linfonodos por cadeia:
    - ☐ ____/____ linfonodos de cadeia ________ (especificar)
  - ☐ Extensão extranodal
  - ☐ Tamanho do maior foco metastático: ____ cm
    - ☐ Presente

[3] Devem ser considerados em conjunto os exames de imagem e os achados intraoperatórios

☐

☐

☐ Ausente

VI16. Outros achados:

☐ Doença nodular folicular da tireoide
☐ Tireoidite de Hashimoto

☐ Área de fibrose e hemorragia antiga consistente com sítio de punção
☐ Ninhos celulares sólidos (remanescentes do corpo ultimobranquial)
☐ Hiperplasia de células C
☐ outros

VI17. Paratireoides

☐ Número e localização das paratireoides detectadas ao exame macro ou microscópico

VII. Diagnóstico final (exemplo)

MICROSCOPIA (para o mesmo caso do exemplo macroscópico)

Produto de tireoidectomia total:

☐ Carcinoma papilífero da tireoide, subtipo de células altas

– Padrões citoarquiteturais observados: células altas: 40%/clássico: 60%

– Focalidade: tumor único

– Localização: terço médio do lobo direito (nódulo 1)

– Tamanho do tumor: 1,5 cm no maior eixo

– Invasão vascular venosa: ausente

– Invasão linfática: presente (disseminação intraparenquimatosa)

– Índice mitótico: 2/2mm^2

– Necrose: ausente

– Extensão extratireoidiana microscópica: presente – a neoplasia invade o tecido fibroadiposo peritireoidiano, sem comprometimento do segmento de músculo esquelético aderido ao espécime

– Extensão extratireoidiana macroscópica: ausente

– Margens cirúrgicas: todas as margens estão livres de neoplasia

– Linfonodos regionais: metástase de carcinoma papilífero para 2 entre 3 linfonodos do nível VI direito enviados

– Tamanho do maior foco metastático: 1,0 mm

– Extensão extranodal: ausente

– Outros achados:

– Doença nodular folicular da tireoide (nódulo 2, lobo esquerdo)

– Detectadas duas áreas de fibrose com sinais de hemorragia antiga, consistentes com sítio de punção

– Paratireoides: detectada ao exame microscópico, uma paratireoide inferior esquerda, histologicamente normal

CONCLUSÃO (apenas achados mais relvantes e/ou com influência no estadiamento)

Produto de tireoidectomia total:

- ☐ Carcinoma papilífero da tireoide, subtipo de células altas

– Localização: terço médio do lobo direito

– Tamanho: 1,5 cm no maior eixo

– Extensão extratireoidiana: presente, microscópica

– Margens cirúrgicas: livres de neoplasia

– Linfonodos regionais: metástase de carcinoma papilífero para 2 entre 3 linfonodos do nível VI direito enviados

Estadiamento patológico (pTNM): pT1b pN1a

VIII. Comentários

Estadiamento patológico – pTNM para carcinomas de derivação folicular e carcinoma medular

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidências de tumor primário
- ☐ pT1 – Tumor medindo 2,0 cm ou menos, limitado à tireoide
  - ☐ pT1a – Tumor com 1,0 cm ou menos na maior dimensão, limitado à tireoide
  - ☐ pT1b – Tumor com mais de 1,0 cm, mas não maior do que 2,0 cm na maior dimensão, limitado à tireoide
- ☐ pT2 – Tumor com mais de 2 cm, mas não maior do que 4,0 cm, limitado à tireoide
- ☐ pT3 – Tumor com mais de 4,0 cm limitado à tireoide ou qualquer tumor com extensão extratireoidiana macroscópica (apenas para músculos "em fita")
  - ☐ pT3a – Tumor com mais de 4,0 cm limitado à tireoide
  - ☐ P3b – Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana macroscópica para músculos cervicais em fita (esterno-hioideo, esterno-tireoideo; tiro-hioideo e omo-hioideo)
- ☐ pT4 – Inclui extensão extratireoidiana além dos músculos em fita
  - ☐ pT4a – Tumor de qualquer tamanho com extensão macroscópica em tecido subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente
  - ☐ pT4b – Tumor de qualquer tamanho com extensão macroscópica em fáscia pré-vertebral ou englobando a artéria carótida ou vasos mediastinais

Nota: Nos casos de tumores múltiplos, deve-se empregar o sufixo "m", devendo-se utilizar o diâmetro do maior tumor para estadiamento final. Os prefixos "r" e "a" são utilizados para tumores recorrentes e tumores detectados em autópsias, respectivamente. Já o prefixo "y", utilizado para tumores pós-tratamento neoadjuvante, não tem muita aplicabilidade em patologia de tireoide, mesmo em nódulos tratados previamente com técnicas alternativas como ablação por radiofrequência.

pN – Linfonodos regionais

- ☐ pNX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
  - ☐ pN0a – um ou mais linfonodos confirmados como benignos histologicamente ou citologicamente
- ☐ pN1 – Metástases para linfonodos regionais
  - ☐ pN1a – Metástases para nível VI ou VII uni ou bilaterais (linfonodos pré-traqueais, paratraqueais e pré-laríngeos/Délficos ou mediastinais superiores)
- ☐ pN1b – Metástases para linfonodos de cadeias laterais (unilateral, bilateral ou contralateral) níveis I, II, III, IV e V ou retrofaríngeos

pM – Metástases a distância

- ☐ pM1 – Metástases a distância

NOTA:na definição de grupos prognósticos do estadiamento clínico, o carcinoma anaplásico da tireoide é sempre considerado estádio IV.

1. IX. Considerações gerais

IX.1. O Exame intraoperatório da glândula tireoide

A frequência de realização do exame intraoperatório é bastante variável entre diferentes centros, o que pode ser explicado pela variação do próprio entendimento de suas indicações e benefícios pela equipe multidisciplinar. A evidência científica mostra de forma cada vez mais consistente que o exame intraoperatório da tireoide tem, em geral, baixa acurácia. Neste sentido, a decisão

do procedimento cirúrgico a ser realizado deve se apoiar na conjunção entre um bom exame de imagem, o exame citopatológico (PAAF) adequado e interpretado por um especialista experiente e, em muitas instâncias, o desejo do paciente, este último orquestrado por uma relação médico-paciente clara e efetiva.

Embora a maioria dos pacientes que se submetem à tireoidectomia total ou parcial já tenham resultados de exames de imagem e citopatologia prévios, a grande demanda por congelações de tireoide em alguns serviços se impõe como um desafio para o patologista que, além da função de educar clínicos e cirurgiões, deve oferecer a melhor assistência possível dentro das limitações do método. Abaixo seguem alguns tópicos práticos que podem ser úteis para questões do dia a dia:

Indicações comumente observadas para exame intraoperatório da tireoide:

- Avaliação de nódulos para decisão entre tireoidectomia parcial ou total
- Confirmação diagnóstica em casos suspeitos de carcinoma papilífero para prosseguimento da cirurgia planejada
- Avaliação de margens de partes moles em tumores com extensão extratireoideana já confirmada por imagem e/ou no ato operatório
- Avaliação de linfonodos cervicais e paratireoides
- Avaliação de adequabilidade em biópsias por agulha grossa (ROSE)

Qual o melhor método de avaliação?na vasta maioria das vezes, o exame intraoperatório se limita à análise macroscópica do espécime, acompanhada de esfregaços citológicos. Deve-se lembrar que o tecido tireoidiano tende a ficar artefatual em cortes de congelação. Assim, é possível interpretar núcleos de lesões benignas como irregulares, sobrepostos, levando a um diagnóstico falso-positivo de carcinoma papilífero. O clareamento nuclear do carcinoma papilífero, que é um artefato de pós-fixação, é melhor visto em amostras já processadas, e pode estar ausente tanto em esfregaços quanto em cortes congelados. Por outro lado, após a fixação, lesões benignas previamente congeladas podem apresentar intenso clareamento nuclear, dificultando o diagnóstico definitivo.

Avaliação de nódulos foliculares solitários. Com a tendência de se realizar cirurgias cada vez menos radicais, não é rara a demanda pela avaliação de nódulos foliculares solitários para decisão entre tireoidectomia total ou parcial. Aqui, a tentativa de fornecer um diagnóstico definitivo no intraoperatório pode resultar em uma mudança drástica de diagnóstico em cortes definitivos, especialmente em lesões encapsuladas em que o estudo da totalidade da cápsula/lesão não é factível. Assim, o exame deve ter a maior especificidade possível, definindo casos com características claras de malignidade e, nos demais casos, o cirurgião deve aguardar o diagnóstico definitivo para decisão de totalização da cirurgia em segundo tempo. Essa prática diminui a chance de uma tireoidectomia radical desnecessária.

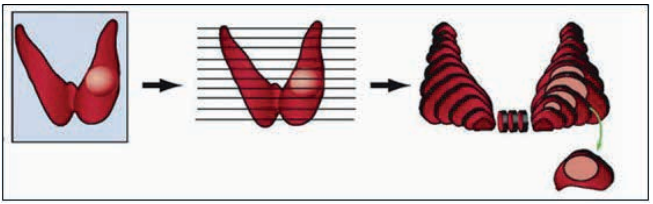
Em 2001, um grupo da Johns Hopkins, realizou um estudo prospectivo para avaliar o exame de congelação em 61 pacientes com PAAF prévia de neoplasia folicular e nódulo solitário. Destes, 29 espécimes foram submetidos a exame de congelação e 32 foram enviados diretamente para exame histopatológico. Do grupo de congelação apenas 1 paciente teve diagnóstico de malignidade à congelação, os 28 restantes com "Neoplasia folicular ou de células de Hürthle". Destes, 6 eram carcinomas foliculares na parafina. Do grupo não submetido à congelação, 3 foram diagnosticados como carcinomas de tireoide. Em conclusão, o grupo constatou que em 96,4% dos pacientes a congelação não foi nem informativa e nem custo-efetiva (gasto médio de $12,470 dólares por exame intraoperatório), desaconselhando a realização do procedimento na instituição.

Exames prévios. Valores de PTH e calcitonina, além das provas de função tireoidiana, devem ser interrogados ao cirurgião, especialmente em situações atípicas. Lesões periféricas retiradas como nódulos tireoidianos podem corresponder a adenomas de paratireoide, muitas vezes em pacientes sem provas laboratoriais disponíveis e com PAAF prévia de nódulo folicular tireoidiano. Tumores amarelados à macroscopia, com células plasmocitoides ou morfologia atípica para células foliculares nos esfregaços, podem corresponder a carcinomas medulares que não foram suspeitados no pré-operatório.

IX.2 O exame macroscópico

Pode ser realizado já no exame intraoperatório ou com a peça fixada, seguindo o as etapas abaixo:

Abordagem inicial.O espécime, quando recebido, deve ser **pesado, medido em 3 dimensões, descrito, pintado e, se possível, fotografado, antes de ser integralmente seccionado** em cortes sucessivos de 2 a 3 mm ao eixo longitudinal de cada lobo:



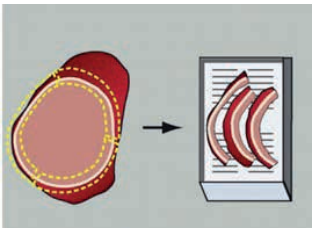
Fonte: Nikiforov Y. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. 2009, Lippincott Williamns & Wilkins

Deve-se evitar seccionar a glândula no eixo longitudinal, pois disso resultam cortes geralmente mais grossos, como também em uma menor quantidade de cortes (menor superfície de área estudada) e em uma maior deformidade dos fragmentos após a fixação. A secção acompanhando o eixo longitudinal também facilita a correlação com os exames de imagem para localização dos nódulos nos terços superior, médio e inferior.

Cor, consistência e delimitação/cápsula. Parâmetros fundamentais para um bom exame macroscópico de lesões tireoidianas, que devem ser descritos de forma precisa.

O quanto representar? Algumas regras práticas, mas que não são absolutas, podem ser aplicadas a situações específicas, após exame macroscópico minucioso:

- ☐ Doença nodular folicular da tireoide (Hiperplasia nodular): 1 cassete para cada 5g da glândula em bócios muito volumosos, com foco em áreas nodulares ou 1 cassete por nódulo, se pertinente
- ☐ Nódulo mal definido, suspeito ou infiltrativo: submeter a totalidade se até 3 cm. Acima deste valor, incluir um cassete por cm, focando na interface com o parênquima (sem número máximo, pode ser incluída toda a interface)
- ☐ Nódulo encapsulado: submeter a totalidade se até 3 cm. Acima, submeter toda a cápsula em cortes que contenham tumor, cápsula e parênquima, com cerca de 0,5 cm de largura por 0,3 cm de espessura, como no esquema abaixo:



Fonte: Nikiforov Y. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. 2009, Lippincott Williamns & Wilkins

Ainda sobre os nódulos encapsulados, alguns estudos mostram que há maior possibilidade de detecção de invasão capsular se forem feitos cortes seriados "de relação" nos dois polos da lesão, como no esquema abaixo:

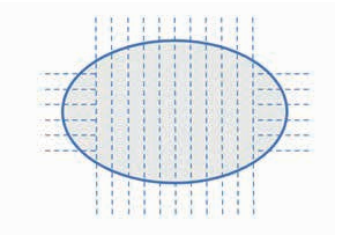
- ☐ Tireoide normal, retirada em outros espécimes como laringectomia total: um cassete por cada terço de cada lobo, mais um para o istmo
- ☐ Doença oculta (metástase de carcinoma de tireoide sem primário identificável): incluir a totalidade do espécime
- ☐ Tireoidectomia profilática (NEM2): Idealmente toda a glândula deve ser submetida.
- ☐ Em caso de tireoidectomia parcial, incluir a margem ístmica.

IX.3 Exame microscópico

A patologia da tireoide apresenta inúmeros desafios, que são agravados pela heterogeneidade de abordagens em diferentes serviços. Talvez o maior deles seja a identificação de fatores de pior prognóstico, frequentemente subestimados, que elevam a estratificação de risco do paciente pelo esquema da Associação Americana de Tireoide (ATA), utilizado em muitos centros como guia de tratamento. É importante perceber que nem sempre os parâmetros da ATA são aqueles requeridos ou presentes nos laudos sinópticos dos principais diretrizes de patologia disponíveis, como é o caso do índice mitótico em carcinomas diferenciados, por exemplo. Abaixo, seguem alguns tópicos selecionados que comumente estão fora da visão do patologista generalista que lida com tumores tireoidianos em sua rotina e merecem atenção:

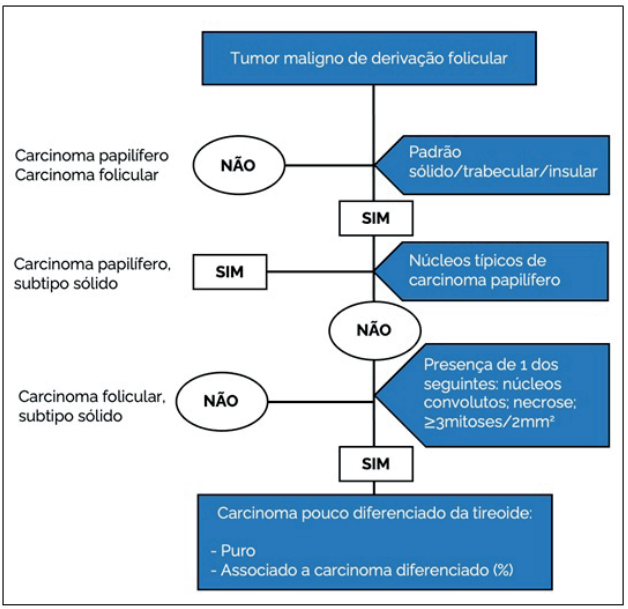
Microcarcinoma papilífero. De acordo com a classificação de tumores da OMS, 2022, microcarcinoma papilífero da tireoide não deve ser considerado um subtipo específico, já que se refere a uma definição de tamanho (1,0 cm) e não a um subtipo histológico. A nova classificação requer a especificação do subtipo ("Microcarcinoma papilífero clássico" ou "Microcarcinoma papilífero, subtipo de células altas", por exemplo) já que, embora a maioria desses tumores tenha bom prognóstico, o curso clínico será definido pelo próprio subtipo histológico e demais características como multifocalidade, invasão linfo-vascular, perfil molecular, entre outros.

Identificação de subtipos agressivos do carcinoma papilífero da tireoide. Os subtipos de células altas, *Hobnail* e células colunares do carcinoma papilífero da tireoide tem curso clínico mais agressivo e precisam ser reconhecidos morfologicamente. A despeito do percentual mínimo necessário para classificar um carcinoma papilífero em um destes subtipos, é recomendável que sempre sejam relatados padrões citoarquiteturais de subtipos agressivos, se presentes, em qualquer percentagem ("carcinoma papilífero da tireoide clássico, com 20% do subtipo *Hobnail*", por exemplo). Esta conduta ajuda a equipe assistente, em conjunto com outros dados



clínicos, a planejar o acompanhamento e decidir sobre a realização de radioiodoterapia.

Carcinomas de derivação folicular de alto grau.A contagem de mitoses e a procura por focos de necrose devem ser realizadas em todos os carcinomas tireoidianos. Carcinomas papilíferos, foliculares ou oncocíticos com 5 mitoses/2mm^2 ou necrose, devem ser classificados de acordo com o seu subtipo, acrescentando a designação "alto grau" (por exemplo, "carcinoma papilífero clássico de alto grau"). Tumores de derivação folicular que apresentem qualquer proporção de áreas sólidas/trabeculares/insulares devem ser avaliados segundo os critérios de Turin para diagnóstico de carcinoma pouco diferenciado da tireoide, o qual deve ser relatado em percentagem em relação à área tumoral total (por exemplo "carcinoma papilífero da tireoide clássico com progressão para carcinoma pouco diferenciado da tireoide em 20% do tumor). Veja abaixo os critérios de Turin:



Disseminação intraparenquimatosa (intratireoidiana). Não raramente, o carcinoma papilífero da tireoide apresenta disseminação linfática pelo parênquima tireoidiano, representado não por êmbolos vasculares bem definidos, mas por calcificações psamomatosas à distância do tumor ou pequenos focos tumorais, estes últimos levando ao diagnóstico errôneo de multifocalidade tumoral. A distinção entre multifocalidade e disseminação intratireoidiana pode ser complicada, mas em geral, a presença de mais de 10 focos pequenos (por vezes submilimétricos), dispostos em padrão radial em torno do tumor e mais escassos quanto mais distantes dele (padrão "*faning-out*"), sem fibrose ou infiltrado inflamatório associados, favorecem disseminação e não multifocalidade. Este tipo de disseminação também é mais frequente em tumores ístmicos, já que a drenagem linfática da tireoide ocorre do istmo em direção aos lobos laterais.

Extensão extratireoidiana. A tireoide não é um órgão perfeitamente encapsulado, sendo possível encontrar tecido adiposo em seu parênquima, bem como ilhas de tecido tireoidiano no tecido fibroadiposo adjacente. A dificuldade e a subjetividade em definir a situação chamada de "extensão extratireoidiana mínima" (extensão microscópica), contribuiu para que só a extensão extratireoidiana macroscópica com comprometimento de músculo esquelético passasse a ser considerada para elevação da categoria pT do estadiamento (pT3b). Entretanto, até o presente momento, as diretrizes da ATA ainda fazem distinção entre extensão extratireoidiana microscópica (ATA-risco intermediário) e macroscópica (ATA-alto risco), o que quer dizer que ainda é necessário identificar a extensão extratireoidiana microscópica na prática diária. A presença de tumor em meio a tecido adiposo, além do limite dos últimos folículos normais e próximo a vasos e nervos de maior calibre, associados a reação estromal, podem ser úteis para definição de extensão microscópica em casos difíceis. Vale acrescentar, dentro de uma visão crítica do esquema atual da AJCC, deve-se atentar para os casos em que há extenso comprometimento de tecidos moles, multifocal, detectado à microscopia, mas que pela determinação atual do pTNM são enquadrados na categoria pT1. Tais casos devem ser discutidos em sessões multidisciplinares, no entendimento de que há extensão extratireoidiana, por definição, macroscópica e que a atribuição final pT1 provavelmente corresponde a um subestadiamento.

O estudo de margens.O estudo de margens ainda é um requisito do exame de peças retiradas para o tratamento de tumores malignos da tireoide e está presente nas recomendações da Associação Americana de Tireoide (ATA), sendo os tumores com margens comprometidas geralmente considerados de risco intermediário ou alto. Dessa forma, a informação do *status* das margens será requerida por cirurgiões, endocrinologistas e pela medicina nuclear para tomada de decisões terapêuticas. De maneira diversa de outros órgãos ocos (vísceras), em que a secção origina margens verdadeiras, na tireoide o conceito de "margem" é mais subjetivo. A margem, então, será a superfície externa da glândula/espécime que é pintada pelo patologista. Há uma série de fatores que influenciam a avaliação da superfície pintada, mas talvez a presença de artefatos de eletrocautério seja o mais crítico deles, capaz de tornar uma margem não avaliável a depender de sua intensidade. O debate sobre margens em tireoide ainda persiste entre especialistas, alguns trabalhos mostrando que a margem coincidente apenas ao exame microscópico nem sempre se correlaciona com a excisão incompleta do tumor e maior risco de recorrência. Dependendo da abordagem da equipe multidisciplinar de cada centro, por vezes é recomendável documentar a extensão em mm da margem coincidente, correlacionando com os achados cirúrgicos, uma vez que, a tendência comum é aceitar que tumores que não atingem o tecido pertireoidiano macroscopicamente e são claramente isolados pelos planos cirúrgicos (margem cirúrgica macroscopicamente livre) provavelmente não requerem conduta adicional, em contraste com os tumores que foram claramente seccionados (cirurgia r2).

Invasão vascular. Critérios rígidos para definição de invasão vascular em lesões foliculares encapsuladas devem ser observados: 1) os vasos devem estar na cápsula ou fora do tumor; 2) as células tumorais devem estar aderidas à parede do vaso, revestidas por endotélio e 3) opcionalmente (obrigatoriamente para alguns autores), deve haver um trombo de fibrina associado.

Invasão capsular. Excluindo-se o carcinoma papilífero, há consenso de que o diagnóstico de carcinoma folicular requer a presença de invasão capsular ou vascular da cápsula. Para a definição de invasão capsular, que é um tanto subjetiva em muitos casos, é necessária a transposição completa da cápsula pelo tumor ou a presença de nódulo tumoral satélite além da cápsula. Situações indefinidas, mesmo após recortes seriados, devem enquadrar a lesão na categoria de tumores foliculares de potencial de malignidade incerto.

IX.4
Estudo imuno-histoquímico. A imuno-histoquímica avançou nos últimos anos na patologia de tireoide, com múltiplas aplicações, e sua descrição detalhada foge ao escopo deste manual. Algumas aplicações se destacam:

Definição de origem tireoidiana. Marcadores já conhecidos, como TTF-1, tireoglobulina e PAX-8, quando usados em conjunto, ajudam a definir origem folicular tireoidiana de tumores primários e metastáticos. Neste contexto, cautela deve ser tomada na interpretação da tireoglobulina, que apresenta frequentemente reação de fundo. De maneira análoga, o PAX8, que muitas vezes é o único marcador positivo em carcinomas anaplásicos, apresenta reatividade cruzada com PAX5 e, portanto, pode ser positivo em linfomas B de alto grau, quando se está diante de uma neoplasia maligna indiferenciada ainda não classificada.

Diferencial de lesões foliculares difíceis. O HBME-1 parece ser o melhor marcador para definição de malignidade em lesões de padrão folicular, usado com ou sem associação ao CD56 e ao CK19. Deve-se observar que, só a marcação de membrana completa e na totalidade das células para HBME-1 deve ser valorizada, em conjunto com a perda do CD56 e positividade difusa para CK19, já que muitas lesões benignas podem ser positivas para os 3 marcadores em padrões variados. De qualquer modo, a imuno-histoquímica, isoladamente, não deve ser o fator decisivo para a classificação final, mas sim como ferramenta auxiliar.

Anticorpos substitutos de alterações genéticas. Nas situações em que o estudo molecular não é factível, o anticorpo BRAF (clone VE1) pode ser utilizado, com boa performance, não só em carcinomas, mas como complemento no diagnóstico de NIFTP (a positividade praticamente exclui este diagnóstico). A perda de marcação de PTEN e SDHB pode ser estudada em adenomas foliculares e carcinomas, no contexto da Síndrome PTEN-Hamartoma e da síndrome de Cowden/Cowden-like PTEN-selvagem, respectivamente, especialmente em pacientes jovens com tumores múltiplos, com ou sem história familiar.

Padrões específicos. A marcação de membrana peculiar pelo Ki67(MIB-1) no tumor trabecular hialinizante, a positividade de citoplasma e nuclear aberrante para Beta-catenina no carcinoma morular-cribriforme e a positividade difusa para CDX2 no subtipo colunar do carcinoma papilífero são exemplos de padrões específicos úteis em situações diagnósticas do dia-a-dia.

IX.5
Patologia molecular. As vias moleculares dos tumores tireoidianos hoje são conhecidas em maior detalhe e, com esta evolução, mais alterações genéticas acionáveis estão ao alcance do médico assistente no tratamento de tumores agressivos, refratários e/ou metastáticos não curados com a abordagem inicial.

Via MAPK. Os tumores de derivação folicular comumente estão relacionados com a via MAPK. As mutações desta via, quando presentes, são mutualmente exclusivas e se correlacionam com o tipo histológico do tumor. A mutação BRAF V600E talvez seja a mais importante no carcinoma papilífero e é encontrada com alta frequência em subtipos agressivos (70% do células altas e 90% do Hobnail). Mutações de RAS (especialmente NRAS), por sua vez, são vistas em tumores foliculares benignos (nódulos adenomatoides e adenomas), NIFTP (raros casos tem mutação BRAF K601E) e malignos (carcinoma folicular).

Fusões de RET. Ocorrem no carcinoma papilífero de tireoide com frequência geográfica variável, sendo as mais bem caracterizadas RET/PTC1 e RET/PTC3. É comum em tumores relacionados à exposição à radiação (incluindo vítimas de acidentes nucleares) e em até 30% do subtipo esclerosante difuso do carcinoma papilífero.

TERT. Mutações do promotor-TERT, geralmente associadas a mutações RAS/RAF, conferem maior risco de agressividade e estão relacionadas a evolução para carcinoma pouco diferenciado e carcinoma anaplásico. O achado de mutação de TERT em uma amostra de exame de triagem (como PAAF), pode ser suficiente para indicação de tireoidectomia total.

NTRK. Fusões de NTRK (principalmente NTRK1 e 3) são observadas em até 5% dos pacientes com câncer de tireoide e parecem se correlacionar com um padrão de crescimento multinodular e características histológicas de agressividade. Em pacientes com doença refratária/metastática em que outras alterações acionáveis não foram encontradas, a fusão de NTRK deve ser pesquisada como possível alvo terapêutico.

Bibliografia

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). https://publications.iarc.fr/610

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines task force on thy- roid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26:1–133.

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer staging manual. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017

College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland. Version: 4.3.0.0. CAP; 2021.

Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In: Fletcher CDM (ed.). Diagnostic histopathology of tumors. 5. ed. London: Churchill Livingstone, 2019.

Udelsman R et al. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. Annals of Surgery, 2001. 233, n.5, 716-722)

Johson DN, Sadow PM. Exploration of BRAFV600E as a diagnostic adjuvant in the non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). Human Pathology (2018) 82, 32–38

Nikiforov Y. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. 2009, Lippincott Williamns & Wilkins.

Volante, M., Collini, P., Nikiforov, Y. E., Sakamoto, A., Kakudo, K., Katoh, R., … Rosai, J. (2007). Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: The Turin Proposal for the Use of Uniform Diagnostic Criteria and an Algorithmic Diagnostic Approach. The American Journal of Surgical Pathology, 31(8), 1256–1264.

Haisheng F et al. Diffuse intrathyroidal dissemination of papillary thyroid carcinoma with no stromal fibrosis at presentation: A pattern of aggressive differentiated thyroid carcinoma. Pathol Res Pract. 2021 Aug;224:153510.

Pancer J et al. A thyroid gland with over 30 foci of papillary thyroid carcinoma with activating *BRAF V600E* mutation. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019; 2019: 19-0006

Hye-Seon Oh et al. Modified Transverse-Vertical Gross Examination: a Better Method for the Detection of Definite Capsular Invasion in Encapsulated Follicular-Patterned Thyroid Neoplasms. Endocrine Pathology volume 30, pages106–112(2019)

Livolsi VA, Baloch ZW. On pathology reports of thyroid cancer specimens: what should the clinician expect? Thyroid 2012; 22(6):563-5.

Coca-Pelaz A et al. Papillary Thyroid Cancer—Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. Adv Ther (2020) 37:3112–3128

Sanabria A et al. Microscopically positive surgical margins and local recurrence in thyroid cancer. A meta-analysis. g Oncol. 2019 Aug;45(8):1310-1316

Sanabria A et al. Microscopic positive surgical margins in thyroid carcinoma: a proposal for thyroid oncology teams. Langenbecks Arch Surg. 2021 May;406(3):563-569

Baloch Z et al. Immunohistochemical Biomarkers in Thyroid Pathology. Endocr Pathol 2018 Jun;29(2):91-112

LiVolsi VA, Baloch ZW. Use and Abuse of Frozen Section in the Diagnosis of Follicular Thyroid Lesions. Endocr Pathol. Winter 2005;16(4):285-93

Gasparri P, Roncati L. Paired Box Gene 8 (Pax8) Is also an Immunomarker of B-Cell Lineage Which Can Be Source of Diagnostic Pitfalls. am Med J. 2019 Jan;55(1):70-72

Prera-Hernandez JC. Molecular Pathology of Thyroid Tumors: Old Problems and New Concepts. urg Pathol Clin. 2021 Sep;14(3):493-506

Joung JY et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: major genetic alterations and prognostic implications. Histopathology 2016, 69, 45–53.

Chu-YH et al. Clinicopathologic and molecular characterization of *NTRK*– rearranged thyroid carcinoma (NRTC). Mod Pathol. 2020 November ; 33(11): 2186–2197

CAPÍTULO 54

ÚTERO – CARCINOMAS DO ENDOMÉTRIO

Gustavo Rubino de Azevedo Focchi

Renata de Marchi Triglia

João Norberto Stávale

Códigos de topografia

C54 Neoplasia maligna do corpo do útero
C54.1 Endométrio
C54.8 Lesão invasiva do corpo do útero
C54.9 Corpo do útero, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

III. Procedimento cirúrgico

- ☐ Histerectomia supracervical/subtotal
- ☐ Histerectomia simples
- ☐ Histerectomia ampliada
- ☐ Ooforectomia direita
- ☐ Ooforectomia esquerda
- ☐ Ooforectomia bilateral
- ☐ Salpingectomia direita
- ☐ Salpingectomia esquerda
- ☐ Salpingectomia bilateral
- ☐ Salpingo-ooforectomia direita
- ☐ Salpingo-ooforectomia esquerda
- ☐ Salpingo-ooforectomia bilateral
- ☐ Omentectomia
- ☐ Útero morcelado
- ☐ Biópsia peritoneal
- ☐ Outro (especificar) _____

- ☐ Não especificado
- ☐ Linfadenectomia
- ☐ Realizada
- ☐ Linfonodos pélvicos
- ☐ Linfonodos para-aórticos
- ☐ Outros linfonodos (especificar) _____
- ☐ Não realizada

IV. Exame macroscópico

Orientar a peça usando pontos anatômicos, como reflexão peritoneal mais alta (anteriormente) e mais baixa (posteriormente), além do posicionamento dos ligamentos redondos (anteriormente), ovários (posteriormente) e tubas uterinas (posição intermediária).

Tamanho e peso do espécime ___ x ___ x ___ cm e _____ g

Tumor

Tamanho ____ cm (maior dimensão)

Localização

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal
- ☐ Endométrio anterior
- ☐ Endométrio posterior
- ☐ Outra (especificar) _____

Características

- ☐ Aparência
- ☐ Sólido
- ☐ Papilífero
- ☐ Ulcerado
- ☐ Necrótico
- ☐ Hemorrágico
- ☐ Cor
- ☐ Extensão: presença de comprometimento miometrial (se acomete menos ou mais da metade da espessura do miométrio), serosa, paramétrio, colo uterino, tubas uterinas e ovários

Descrição macroscópica das demais estruturas que acompanham o útero: ovários, tubas uterinas, etc.

Linfonodos

- ☐ Ausentes
- ☐ Presentes (especificar número e dimensões do maior linfonodo)

V. Processamento macroscópico (Figura 1)

Além dos procedimentos de rotina, é preciso lembrar-se de:

- ☐ Pintar os tecidos moles em torno do colo uterino e tecidos para-uterinos / paramétrios.

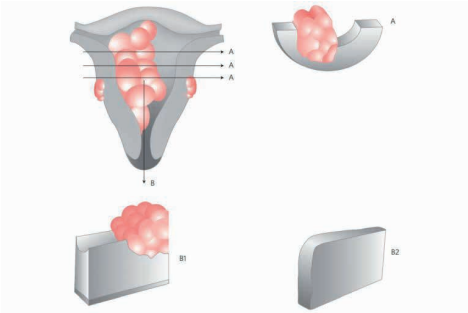


Figura 1 Processamento macroscópico do carcinoma do endométrio.

- ☐ Observar se há envolvimento neoplásico da serosa, colo uterino, tecidos para-uterinos/paramétrios e anexos.
- ☐ Abrir o útero longitudinalmente, ao longo das paredes uterinas laterais (3 e 9 hs) dividindo-o em 2 metades (anterior e posterior) e fixá-lo; seccionar cada metade do corpo uterino de modo seriado com cortes transversais a cada 1 cm, localizando a área de maior profundidade de infiltração tumoral e coletando amostra deste ponto, além de mais três secções do tumor (total: 4 secções). Realizar cortes transversais procurando representar o tumor e toda a espessura miometrial, até a serosa.
- ☐ Incluir a transição do tumor com o endométrio íntegro.
- ☐ Incluir amostras (duas) do endométrio não neoplásico.
- ☐ Seccionar longitudinalmente o canal cervical (do colo do útero), representando o limite endométrio-colo uterino superiormente e a transição ectoendocervical inferiormente.
- ☐ Representar os tecidos para-uterinos / paramétrios especialmente no caso de comprometimento ístmico e/ou cervical (do colo do útero).
- ☐ Seccionar transversalmente ovários e tubas uterinas (se aplicável); incluir amostras de ambos.
- ☐ Representar os linfonodos separadamente, de acordo com a localização (se aplicável), com cortes paralelos de 2-3 mm, perpendiculares ao maior eixo (submeter preferencialmente apenas 1 linfonodo por cassete).

Nota: 1) O endométrio sofre autólise rapidamente, caso o útero não seja aberto e fixado logo após a cirurgia.

2) Identificar cada bloco para facilitar revisões externa ou interna e estudos imunohistoquimicos ou moleculares

VI. Exame microscópico

VI.1 Tipo histológico (Organização Mundial da Saúde [OMS])

- ☐ Carcinoma endometrioide sem outra especificação
- ☐ Carcinoma endometrioide, variante (especificar com diferenciação escamosa, mucinosa, viloglandular, secretora, células ciliadas)
- ☐ Carcinoma mucinoso
- ☐ Carcinoma seroso
- ☐ Carcinoma de células claras
- ☐ Carcinoma misto (especificar tipos e porcentagens; somente deve ser usado se 2 ou mais subtipos distintos de adenocarcinoma de endométrio forem identificados, cada um representando mais de 10% do tumor)
- ☐ Carcinoma escamoso
- ☐ Carcinoma transicional
- ☐ Carcinoma de pequenas células
- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Carcinossarcoma/tumor mulleriano misto maligno
- ☐ Outro (especificar) _____

VI.2 Grau histológico

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): aplica-se somente a ~~adeno~~carcinomas endometrioide e mucinoso:

- ☐ Grau 1 (até 5% de áreas sólidas não morulares/não escamosas).
- ☐ Grau 2 (6 a 50% de áreas sólidas não morulares/não escamosas).
- ☐ Grau 3 (> 50% de áreas sólidas não morulares/não escamosas).

Nota 1: É recomendável a graduação utilizando-se critérios tanto arquiteturais quanto nucleares. O grau nuclear é determinado pela variação de tamanho e forma dos núcleos, distribuição da cromatina e tamanho do nucléolo: o grau 1 nuclear é definido por núcleos ovais levemente aumentados de tamanho, com cromatina homogeneamente dispersa; o grau 3 nuclear é definido por núcleos intensamente aumentados e pleomórficos, com cromatina irregularmente distribuída e nucléolos eosinofílicos proeminentes. Tumores que apresentam grau arquitetural 1 ou 2 devem ser graduados como grau FIGO G2 ou G3, respectivamente, apenas quando o grau nuclear for 3 difusamente pelo tumor e após excluir tratar-se de carcinoma seroso.

Nota 2: Lembrar que nos carcinomas com diferenciação escamosa, a graduação é baseada no componente glandular.

Para os demais carcinomas:

- ☐ G1 – Bem diferenciado
- ☐ G2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Pouco diferenciado
- ☐ Não aplicável

Carcinomas seroso , de células claras e indiferenciado são considerados de alto grau histológico (está subentendido, não sendo necessário mencionar no laudo).

VI.3 Invasão miometrial

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente

Nota: Se a profundidade exata de invasão miometrial não puder ser determinada, registrar.

VI.4 Comprometimento do colo uterino

- ☐ Ausente
- ☐ Presente (especificar)
- ☐ Apenas envolvimento da mucosa endocervical
- ☐ Invasão do estroma cervical (pT2)

VI.5 Comprometimento de outras estruturas: ovário(s), tuba(s) uterina(s), vagina, paramétrio, omento, parede retal, parede vesical, parede pélvica, outra(s)

VI.6 Líquido ascítico/lavado peritoneal

- ☐ Negativo para malignidade
- ☐ Suspeito para malignidade
- ☐ Positivo para malignidade
- ☐ Insatisfatório: informar o motivo

Nota: Não altera o estadiamento, mas é importante mencionar.

VI.7 Margens

- ☐ Não avaliáveis
- ☐ Livres de neoplasia: registrar a distância da margem mais próxima (mm)
- ☐ Comprometida pela neoplasia: especificar a margem

Nota: O tecido mole paracervical é a única margem verdadeira em espécimes de histerectomia total e sua situação não é normalmente referida. Relatar a situação das margens vaginal e para-uterina/parametrial é opcional. Apesar de não ser margem, é importante referir o comprometimento da serosa uterina, quando esta existir (pT3a).

VI.8 Invasão linfovascular

- ☐ Não identificada
- ☐ Presente
- ☐ Indeterminada

VI.9 Linfonodos

Informar o número total de linfonodos identificados para cada região topográfica e o número de linfonodos comprometidos.

VI.10 Demais estruturas avaliadas (endométrio adjacente/não neoplásico, miométrio, anexos, etc.)

Listar diagnósticos histológicos.

VI.11 Exame de congelação

- ☐ Não realizado
- ☐ Realizado (especificar)
- ☐ Tipo e grau da neoplasia (endometrioide vs. não endometrioide; alto grau vs. FIGO G1 ou G2)
- ☐ Profundidade de invasão miometrial (ausente ou menos do que 50% vs. maior ou igual a 50% da espessura miometrial)
- ☐ Avaliar o comprometimento de istmo/colo uterino
- ☐ Comprometimento linfonodal
- ☐ Comprometimento anexial

VII. Diagnóstico final (exemplo)

Produto de histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral: carcinoma endometrioide grau 2 (FIGO), com invasão de 70% da espessura miometrial. Presença de invasão linfovascular. Endométrio adjacente à neoplasia com hiperplasia complexa com atipia. Colo uterino, ovários e tubas uterinas livres de neoplasia. Presença de metástases em 1/4 linfonodos pélvicos e em 2/3 linfonodos para-aórticos.

Estadiamento patológico pTNM: pT1b, pN2, pM0.

Estadiamento Figo: IIIC2.

VIII. Comentários

VIII.1 Estadiamento patológico pTNM [Figo]

pT – Tumor primário

- ☐ pTX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ pT0 – Sem evidências de tumor primário
- ☐ pT1a [IA] – Tumor limitado ao endométrio ou invade menos da metade da espessura do miométrio
- ☐ pT1b [IB] – Tumor invade 50% ou mais da espessura do miométrio
- ☐ pT2 [II] – O tumor invade o tecido conectivo estromal do colo uterino, mas não se estende além do útero
- ☐ pT3a [IIIA] – O tumor compromete a serosa e/ou o anexo (extensão direta ou metástase)
- ☐ pT3b [IIIB] – Comprometimento vaginal (extensão direta ou metástase) ou envolvimento parametrial
- ☐ pT4 [IVA] – O tumor invade a mucosa vesical e/ou mucosa intestinal

pN – Linfonodos regionais (pN)

- ☐ pNX – Não pode ser avaliado
- ☐ pN0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ pN0(i+): células tumorais isoladas em linfonodo(s) regionais menor que 0,2 mm
- ☐ pN1: Metástases em linfonodos pélvicos
- ☐ pN1mi: metástases em linfonodos regionais (maior que 0, 2 mm mas menor que 2 mm em diâmetro) para linfonodos pélvicos
- ☐ pN1a: metástases em linfonodos regionais (maior que 2 mm em diâmetro) para linfonodos pélvicos
- ☐ pN2: Metástases em linfonodos para-aórticos, com ou sem comprometimento de linfonodos pélvicos
- ☐ pN2mi: metástases para linfonodos regionais (maior que 0,2 mm mas menor que 2 mm em diâmetro) para linfonodos para-aórticos, com ou sem linfonodos pélvicos positivos.
- ☐ pN2a: Metástases em linfonodos regionais (maior que 2 mm em diâmetro) para linfonodos para-aórticos, com ou sem linfonodos pélvicos positivoNota: Mesmo uma metástase maior que 2 mm deve ser classificada como pN1a e pN2a

pM – Metástases a distância

- ☐ pM0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ pM1 [IVB] – Metástases a distância (inclui linfonodos inguinais, doença intraperitoneal e metástases pulmonar, hepática ou óssea. Exclui metástases para linfonodos para-aórticos, vagina, serosa pélvica e/ou anexos)

VIII.2 Grupos prognósticos

Tabela 1 Grupos prognósticos do carcinoma do endométrio.

Estádio	T	N	M
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio IIIA	T3a	N0	M0
Estádio IIIB	T3b	N0	M0
Estádio IIIC1	T1-T3	N1/ N1mi/N1a	M0
Estádio IIIC2	T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0
Estádio IVA	T4	Qualquer N	M0
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Outra situação em que a imuno-histoquímica pode ser empregada é na investigação de síndrome de Lynch, de herança autossômica dominante, que está associada não só ao desenvolvimento de câncer colorretal, mas também de carcinoma de endométrio, especialmente em pacientes mais jovens. O carcinoma de endométrio associado à síndrome de Lynch tende a ser mais agressivo que o carcinoma esporádico. Os marcadores empregados nessa investigação são proteínas relacionadas aos genes de reparo de DNA: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2. Atualmente, recomenda-se realização de imuno-histoquímica para pesquisa da expressão destas proteínas (MSH6 e PMS2 inicialmente, com avaliação dos respectivos pares se indicada) para todos os carcinomas endometriais.

As características morfológicas que podem, mais frequentemente, estar associadas à síndrome de Lynch são presença de componente de carcinoma indiferenciado, infiltrado linfocitário denso peritumoral, heterogeneidade tumoral (p. ex., componente de carcinoma indiferenciado e de endometrioide grau 1) e tumores centrados no segmento uterino inferior.

IX.2 Patologia molecular

A pesquisa de HPV por métodos moleculares (particularmente PCR) pode ser útil na definição da origem do adenocarcinoma (endometrial versus endocervical), uma vez que o HPV é raramente detectado em adenocarcinomas de origem endometrial.

A investigação complementar para síndrome de Lynch – após triagem inicial por imuno-histoquímica como anteriormente referido – é realizada por métodos moleculares (determinação do status de metilação do promotor de MLH1 em casos com perda da imunoexpressão de MLH1 e PMS2; PCR para instabilidade de microssatélites; análise de mutações dos genes MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6).

A determinação do subgrupo genômico do carcinoma endometrial (ultramutado, hipermutado, alto número de cópias, baixo número de cópias / sem perfil específico) tem mostrado relevância clínica, especialmente em tumores de alto grau histológico. Cabe aqui ressaltar que carcinomas endometrioides FIGO G3 são heterogêneos no que se refere ao perfil genômico, o que significa na prática que tumores de morfologia similar podem exibir prognósticos muito distintos. Carcinomas do subgrupo com mutação do gene da polimerase épsilon (POLE), apesar de frequentemente exibirem alto grau histológico, morfologia ambígua e áreas de morfologia que remete a carcinoma seroso, possuem o prognóstico mais favorável. Carcinomas do subgrupo associado a instabilidade de microssatélites podem mostrar aspectos morfológicos superponíveis aos carcinomas relacionados a mutação da POLE (incluindo numerosos linfócitos peri- e intra-tumorais); pacientes destes dois subgrupos genômicos podem ser beneficiadas pela imunoterapia. Já carcinomas do subgrupo de alto número de cópias, representados em sua maior parte por carcinomas serosos, e caracterizados pela mutação de P53, possuem o pior prognóstico. A determinação do subgrupo genômico pode ser realizada através da análise de mutações do gene da POLE (para caracterização do subgrupo ultramutado) e imuno-histoquímica para P53 (que pode ser utilizada como alternativa ao método de análise mutacional do gene na caracterização do subgrupo de alto número de cópias), MSH6 e PMS2 (que podem ser utilizadas como alternativa ao método de análise de instabilidade de microssatélites, na caracterização do subgrupo hipermutado).

IX.3 Componente de carcinoma seroso

Mesmo que o componente de carcinoma seroso ~~papilífero~~ seja inferior a 10%, este deve ser mencionado, em razão do comportamento mais agressivo.

IX.4 É importante procurar diferenciar invasão miometrial de envolvimento de junção endomiometrial irregular ou adenomiose pelo carcinoma e também identificar padrão de mioinvasão "MELF" (formação de estruturas neoplásicas alongadas, fragmentadas e microcísticas), associado a frequência significativa de metástases linfonodais, particularmente micrometástases com células histiocitoides**.**

X.Bibliografia

Amin MA (editor-in-chief). AJCC Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2017.

Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. Adv Anat Pathol 2011; 18:415-37.

Cho KR, Cooper K, Croce S et al. International Society of Gynecologic Pathologists (ISGyP) Endometrial cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. Int J Gynecol Pathol 2019; 38, S114-22.

Folken AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. Histopathology 2013; 62:2-30.

Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staiging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. Histopathology 2013; 62:176-202.

Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6. ed. New York: Springer, 2011.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (eds.). World Health Organization Classification of Tumours: Female Reproductive System. Lyon: IARC, 2014.

Malpica A, Euscher ED, Hecht JL et al. Endometrial Carcinoma, Grossing and Processing Issues: Recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. Int J Gynecol Pathol 2019; 38, S9-24.

Matias-Guiu X, Oliva E. Pathology of the endometrium. Seminars in Diagnostic Pathology 2010; 27(4):197-311.

Rosai J. Appendix E. Guidelines for handling of most common and important surgical specimens. In: Rosai J (ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10. ed. Philadelphia: Mosby, 2011.

Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind CH (eds.). UICC TNM classification of malignant tumours. 7. ed. New York: Wiley-Liss, 2009.

Singh N, Hirschowitz L, Zaino R et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). Int J Gynecol Pathol 2019; 38, S93-113.

Soslow RA, Tornos C, Park KJ et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. Int J Gynecol Pathol 2019; 38, S64-74.

Stewart CJR, Crum CP, McCluggage WG et al. Guidelines to Aid in the Distinction of Endometrial and Endocervical Carcinomas, and the Distinction of Independent Primary Carcinomas of the Endometrium and Adnexa From Metastatic Spread Between These and Other Sites. Int J Gynecol Pathol 2019; 38, S75-92.

CAPÍTULO 55

ÚTERO- COLO UTERINO

Liliana de Angelo Andrade

Renata De Marchi Triglia

Códigos de topografia

C53 Neoplasia maligna do colo útero, sem outras especificações (SOE)
CD53.0 Endocérvix
CD53.1 Ectocérvix
CD53.8 Lesão invasiva do colo do útero
CD53.9 Colo do útero, não especificado

I. Identificação e resumo clínico

II. Dados clínicos relevantes

II.1 Estudo citológico

- ☐ Não realizado
- ☐ Diagnóstico _____ Data ___ /___ /___

II.2 Estudo biomolecular (pesquisa para Papilomavírus humano [HPV])

- ☐ Não realizado
- ☐ Sim (especificar) _____

II.3 Tratamento prévio

- ☐ Não
- ☐ Sim (especificar) _____

II.4 Colo tumoral

- ☐ Não
- ☐ Sim

II.5 Hidronefrose

II.6 Exclusão renal

III. Procedimento cirúrgico

III.1 Biópsia

III.2 Cone por alça (Leep)

III.3 Cone por alça (Leep) acompanhado de fragmento de reforço de canal endocervical

III.4 Cone a frio

III.5 Amputação de colo

III.6 Histerectomia simples

III.7 Histerectomia associada a

- ☐ Salpingectomia bilateral
- ☐ Salpingectomia direita
- ☐ Salpingectomia esquerda
- ☐ Ooforectomia bilateral
- ☐ Ooforectomia direita
- ☐ Ooforectomia esquerda
- ☐ Exenteração pélvica
- ☐ Outro (especificar procedimento) _____

IV. Exame macroscópico

IV.1 Exame macroscópico do cone de colo do útero

O espécime mais comum em patologia cervical é a peça de conização, tanto por alça como a frio. O exame de todo o cone é fundamental para definir o diagnóstico e para orientar a conduta do cirurgião, podendo ser o tratamento definitivo.

IV.1.1 Fixação do espécime

IV.1.2 Dimensões do espécime: medidas do cone ___ x ___ cm de base e ____ cm de altura

IV.1.3 Peso do espécime ____ g

IV.1.4 Forma do espécime _____

Nota: Se houver mais um fragmento correspondente ao reforço de canal, deve ser medido e orientado quanto à topografia das margens (cranial ou distal).

IV.1.5 Tumor

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Único
- ☐ Múltiplos
- ☐ Maior dimensão ____ cm
  - ☐ Padrão
- ☐ Ulcerado
- ☐ Plano
- ☐ Exofítico
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.1.6 Processamento macroscópico do cone

Existem várias formas de processamento da peça de conização. Alguns são recebidos fechados e outros abertos ou estendidos. Frequentemente estão marcados com fio cirúrgico há 12 horas, para orientação da secção.

Antes de cortar a peça, as margens endocervicais e ectocervicais devem ser pintadas em cores diferentes (p. ex., margem endocervical pintada com tinta nanquim azul e margem ectocervical com tinta preta).

IV.1.6.1. Corte do cone em secções radiais

É o método mais comum, partindo do orifício externo ou do centro do cone e cortando em fragmentos radiais, orientados de acordo com os ponteiros do relógio. A espessura de cada fragmento é de cerca de 3 mm e cada cone resulta em 12 fragmentos, em média. Os fragmentos podem ser agrupados em quatro quadrantes, como os do relógio (Q1, Q2, Q3, Q4), o que facilita a correlação das imagens colposcópicas com o diagnóstico histológico (Figura 1).

IV.1.6.2. Corte do cone em secções paralelas

Pode ser feito quando a peça é recebida a fresco e marcada com fio às 12 horas, local em que será cortado e aberto. O espécime deve ser estendido e as pontas fixadas com alfinetes em uma superfície plana, como uma lâmina de cortiça ou papelão (Figura 2). Deixar a peça fixando em solução de formalina, com a superfície endocervical voltada para cima, por pelo menos 3 horas antes de recortar. Depois de fixado, pintar as margens de ressecção endocervical e ectocervical em cores diferentes, e fazer os cortes paralelos no sentido anteroposterior, de tal forma que toda a mucosa seja representada. Quando o cone é recebido já fixado, é mais difícil estendê-lo para esse tipo de corte.

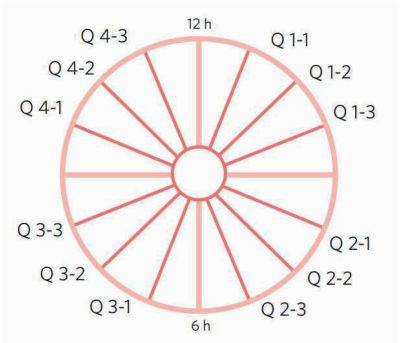


Figura 1 Recorte radial do cone: espécime é dividido em quatro quadrantes (Q1, Q2, Q3, Q4), como o mostrador de um relógio.

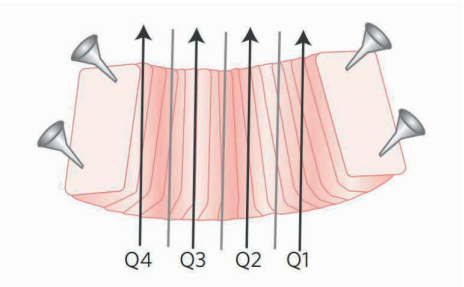


Figura 2: Recortes paralelos do cone: a peça é aberta às 12 h, estendida e fixada com alfinetes em superfície plana.

IV.1.6.3. Cones fragmentados: Os cones por alça podem ser enviados fragmentados, o que dificulta a avaliação das margens. Os fragmentos devem ser examinados com cuidado na tentativa de fornecer a melhor informação possível; porém, devem ficar registradas na descrição macroscópica as dificuldades encontradas no reconhecimento das margens.

IV.2 Exame macroscópico de histerectomia por neoplasia de colo do útero

IV.2.1 Medidas do espécime ___ x ___ x ___ cm

IV.2.2 Manguito vaginal mede ____ cm

IV.2.3 Peso (histerectomia) ____ g

IV.2.4 Forma do colo _____

IV.2.5 Tumor

- ☐ Não identificável macroscopicamente
- ☐ Único
- ☐ Múltiplos
- ☐ Maior dimensão ____ cm
- ☐ Padrão
- ☐ Ulcerado
- ☐ Plano
- ☐ Exofítico
- ☐ Outro (especificar) _____

IV.2.6 Medidas do tumor ___ x ___ x ___ cm

IV.2.7 Profundidade máxima de invasão à macroscopia ____ mm

IV.2.8 Localização do tumor

- ☐ Esquerda
- ☐ Direita
- ☐ Anterior
- ☐ Posterior
- ☐ Ectocérvix
- ☐ Endocérvix
- ☐ Junção escamocolunar (JEC)
- ☐ Lesão polipoide

IV.2.9 Margem de ressecção macroscopicamente livre

IV.2.10 Distância do tumor à margem mais próxima _____ mm

IV.2.11 Margem de ressecção macroscopicamente comprometida pelo tumor

IV.2.12 Extensão do tumor a outras estruturas

- ☐ Útero
- ☐ Istmo
- ☐ Endométrio
- ☐ Miométrio
- ☐ Terço proximal da vagina
- ☐ Terço distal da vagina
- ☐ Paramétrio direito
- ☐ Paramétrio esquerdo

IV.2.13 Gânglios linfáticos (LN) enviados em grupos separados conforme as cadeias

- ☐ Não identificados macroscopicamente
- ☐ Paracervical direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede ____ cm; o menor mede ____ cm
- ☐ Parametrial direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede ____ cm; o menor mede ____ cm
- ☐ Obturadora direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede ____ cm; o menor mede ____ cm
- ☐ Ilíaca interna direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede ____ cm; o menor mede ____ cm
- ☐ Ilíaca externa direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede ____ cm; o menor mede ____cm
- ☐ Ilíaca comum direita e esquerda: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede ____ cm; o menor mede ____ cm
- ☐ Pré-sacral: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede ____ cm; o menor mede ____ cm
- ☐ Sacral: número de LN _____; medidas dos LN: o maior mede ____ cm; o menor mede ____ cm
- ☐ Outra (especificar) _____; medidas dos LN _____

IV.2.14 Processamento macroscópico da histerectomia

A histerectomia por carcinoma de colo do útero pode incluir o segmento superior da vagina ou o manguito vaginal.

Antes de recortar a peça, deve-se pintar com tinta nanquim a margem de ressecção ectocervical ou o manguito vaginal, se for o caso. Toda a margem de ressecção deve ser estudada histologicamente.

Retirar os paramétrios direito e esquerdo, identificando-os e incluindo-os na totalidade.

Se o diagnóstico anterior à histerectomia foi neoplasia intraepitelial cervical (NIC) ou carcinoma microinvasor, não deve existir lesão tumoral macroscopicamente visível no colo do útero e, portanto, todo o colo deve ser encaminhado para o exame histológico. Deve ser feita a amputação do colo e a ressecção de toda a peça, de maneira semelhante à realizada na conização.

Se existir lesão tumoral visível no colo do útero, esta deve ser medida nos maiores eixos e amostrado um ou mais fragmentos dessa área em toda a espessura para exame microscópico. Além disso, devem ser representados um fragmento de cada quadrante do colo, um fragmento da transição colo-corpo do útero (istmo), um do endométrio e fragmentos de outras alterações concomitantes.

V. Exame microscópico

V.1 Tipo histológico

V.1.1 Neoplasia escamosa

- ☐ Lesão Intraepitelial Escamosa Cervical (NIC)
- ☐ Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau/ Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1 (NIC 1 ou displasia leve, sendo que o termo displasia leve atualmente é pouco usado)
- ☐ Lesão intraepitelial escamosa de alto grau/ Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2 (NIC 2 ou displasia moderada, sendo que o termo displasia moderada atualmente é pouco usado)
- ☐ Lesão intraepitelial escamosa de alto grau/ Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 3/carcinoma in situ (NIC 3 ou displasia grave, sendo que o termo displasia grave atualmente é pouco usado)

- ☐ Carcinoma escamoso com invasão inicial ou microinvasor do estádio da FIGO Ia1 ou Ia2 (com a medida da profundidade máxima de invasão)
- ☐ Carcinoma escamoso, SOE
- ☐ Queratinizante
- ☐ Não queratinizante
- ☐ Basaloide
- ☐ Condilomatoso (do inglês *warty*)
- ☐ Verrucoso
- ☐ Papilífero
- ☐ Tipo linfoepitelioma
- ☐ Escamo-transicional (ou escamoso papilífero)

V.1.2 Neoplasia glandular

- ☐ Adenocarcinoma in situ
- ☐ Adenocarcinoma com invasão superficial ou microinvasor, nos estádios FIGO Ia1 ou Ia2 (com medidas de profundidade máxima de invasão)
- ☐ Adenocarcinoma
  - ☐ Endocervical usual
  - ☐ Mucinoso, SOE:

– tipo gástrico (com amplo espectro morfológico)

– tipo intestinal

– tipo células em anel de sinete

- ☐ Viloglandular
- ☐ Adenocarcinoma endometrioide
- ☐ Adenocarcinoma de células claras
- ☐ Adenocarcinoma seroso
- ☐ Adenocarcinoma mesonéfrico
- ☐ Adenocarcinoma associado a carcinoma neuroendócrino

V.1.3 Outros tumores epiteliais

- ☐ Carcinoma adenoescamoso
  - ☐ Variante glassy-cell
- ☐ Carcinoma adenoide cístico
- ☐ Carcinoma adenoide basal
- ☐ Carcinoma Indiferenciado
- ☐ Tumores neuroendócrinos
- ☐ De Baixo grau
- ☐ Tumor carcinoide
- ☐ Tumor carcinoide atípico
- ☐ Carcinoma Neuroendócrino de alto grau
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
  - ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células

V.2 Grau histológico

Não há um consenso da literatura quanto às normas para a classificação do grau histológico do carcinoma escamoso, porém são recomendados 3 graus: bem, moderado e pouco diferenciados, baseando-se na extensão da diferenciação escamosa, em associação ao grau de atipia nuclear.

V.2.1 Para os carcinomas escamosos invasivos (classificação sugerida) OMS

- ☐ GX – O carcinoma não pode ser graduado
- ☐ G1 – Carcinoma bem diferenciado
- ☐ G2 – Carcinoma moderadamente diferenciado
- ☐ G3 – Carcinoma pouco diferenciado

V.2.2 Para os adenocarcinomas, a classificação sugerida leva em conta a arquitetura do tumor (áreas glandulares, papilíferas e sólidas) e os aspectos nucleares

- ☐ G1 – Adenocarcinoma com pequeno componente de padrão sólido (até 5% da neoplasia) e atipia nuclear leve a moderada
- ☐ G2 – Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, quando até 50% da neoplasia tem padrão sólido
- ☐ G3 – Adenocarcinoma pouco diferenciado, com padrão sólido predominante (mais de 50% da neoplasia), com intensa atipia nuclear

Nota: Tumores sem diferenciação são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como carcinomas indiferenciados.

V.3 Outras alterações na peça cirúrgica

- ☐ Ausência de neoplasia residual
- ☐ Alterações actínicas
- ☐ Outra(s) (especificar) _____

V.4 Profundidade de invasão

Distância entre a superfície e a margem profunda do tumor ____ mm

V.5 Invasão vascular

- ☐ Ausente
- ☐ Presente
- ☐ Não avaliável

V.6 Número de gânglios linfáticos acometidos entre os dissecados em cada cadeia _____

VI. Diagnóstico final (exemplos de laudos)

VI.1 Produto de conização

Carcinoma epidermóide superficialmente invasivo ou microinvasivo (WHO, 2014), estádio Ia1, com profundidade máxima de invasão de 2 mm. Presença de lesão intraepitelial cervical de alto grau (NIC 2 e 3) associada. Ausência de invasão angiolinfática. Margens cirúrgicas da ressecção da ectocérvice e da endocérvice livres de comprometimento neoplásico.

Nota importante: a partir do novo estádio da FIGO (Bhatla N et al, 2019) nos carcinomas com invasão estromal inicial, ou micro-invasão, a medida exigida é ***apenas a profundidade máxima de invasão***, não sendo mais necessária a medida de extensão lateral da lesão, como existia na edição anterior do estádio da FIGO. O laudo da peça de conização deve conter o diagnóstico da lesão principal, as lesões associadas, a medida de profundidade máxima do carcinoma em mm, no fragmento em que a lesão for maior. Os êmbolos carcinomatosos são descritos como presentes, ausentes ou não determinados; a descrição das margens cirúrgicas da ectocérvice e da endocérvice podem ser categorizadas como: (a) indeterminadas (por artefatos com o cautério ou falta de epitélio); (b) livres de atipias; (c) comprometidas com lesões descritas como: NIC 1, NIC 2, NIC 3, carcinoma; (d) exíguas ou próximas, relatando-se a medida da distância da lesão à margem de ressecção em mm. Descrever também as lesões do material do reforço de canal, se for o caso.

VI.2 Produto de histerectomia

Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado (grau histológico 2) do colo uterino, com 8 mm de profundidade máxima de invasão cervical. Extensão da neoplasia para o terço proximal da vagina e parede miometrial à direita. Presença de múltiplos focos de invasão angiolinfática. Margens cirúrgicas de ressecção livres de comprometimento neoplásico. Ausência de metástase em 9 linfonodos dissecados.

Estádio patológico: pT3a, N0 (pTNM). Estádio FIGO: IIIA.

Nota importante

- ☐ O laudo da histerectomia deve conter, além dos dados semelhantes à peça de conização, a quantidade total de linfonodos ressecados e a quantidade de linfonodos comprometidos por metástase. Se o tumor invade o corpo do útero, deve ser feito o diagnóstico diferencial entre carcinoma primário do colo ou do corpo do útero.

VII. Estádios TNM e FIGO

Pelo sistema de estádio TNM, sob a sigla pTMN, a letra T refere-se ao tumor primário, não tratado, e a letra p significa classificação patológica, baseada nas descrições macroscópica e microscópica da lesão. A designação cTNM corresponde à classificação clínica do tumor, antes da cirurgia, ou quando a classificação patológica não for possível.

O código pN refere-se aos linfonodos removidos para a avaliação de metástases; pM sempre implica exame histológico de lesões a distância para comprovação de metástases.

VII.1 Estádio clínico dos carcinomas de colo do útero

VII.1.1 Tumores primários (pT) – sistema de estádio pTNM e FIGO (Bhatla et al, 2019 ****)

Tabela 1 Estádio clínico dos tumores primários do colo uterino.

pTNM	FIGO	Descrição
pTX	(–)	O tumor primário não pode ser avaliado
pT0	(–)	Não há evidência de tumor primário
pTis	(–)	Carcinoma in situ (lesão precursora)
pT1	I	Tumor confinado ao colo do útero
pT1a	IA	Carcinoma superficialmente invasivo ou microinvasivo, diagnosticado somente pelo exame microscópio. Não deve haver lesão tumoral macroscópica. São conceituadas as medidas de profundidade máxima de invasão estromal < 5 mm (medida a partir da base do epitélio) *
pT1a1	IA1	Profundidade máxima de invasão estromal menor que 3 mm (<3,0 mm). Invasão vascular não afeta a classificação **.
pT1a2	IA2	Profundidade máxima de invasão estromal ≥ 3 mm e < 5 mm. Invasão vascular não afeta a classificação **.
pT1b	IB	Lesão clinicamente visível restrita ao colo do útero, com invasão ≥ 5 mm
	IB1	Maior dimensão da lesão < 2 cm
	IB2	Maior dimensão da lesão ≥ 2 cm e < 4 cm em sua maior dimensão
	IB3	Lesão ≥ 4 cm em sua maior dimensão
pT2	II	Carcinoma invasor além do útero sem comprometimento da parede pélvica ou do terço inferior da vagina
pT2a	IIA	Tumor sem invasão dos paramétrios
pT2a1	IIA1	Lesão clinicamente visível medindo < 4 cm em sua maior dimensão
pT2a2	IIA2	Lesão clinicamente visível ≥ 4 cm em sua maior dimensão
pT2b	IIB	Tumor com invasão parametrial, sem invasão da parede pélvica
pT3	III	O tumor se estende à parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante
pT3a	IIIA	O tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
pT3b	IIIB	O tumor se estende à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante

	IIIC	Envolvimento da parede pélvica e/ou linfonodos para-aórticos, sem restrição do tamanho tumoral
	IIIC1	Apenas metástase para linfonodos pélvicos
	IIIC2	Metástase para linfonodos para-aórticos
pT4	IVA	O tumor invade órgãos pélvicos adjacentes: mucosa da bexiga ou do reto e/ou se estende além da pelve verdadeira***
M1	IVB	Metástases à distância

* **Nota 1:** Toda lesão visível macroscopicamente, mesmo que com invasão superficial, deve ser considerada como pT1b/estádio 1B.

** **Nota 2:** Nos carcinomas superficialmente invasivos ou micro-invasivos, a profundidade da invasão dos carcinomas escamosos é medida da membrana basal do epitélio até o ponto mais profundo de invasão no estroma. A atual classificação da FIGO não faz diferença no conceito de micro-invasão para os carcinomas escamosos ou adenocarcinomas. No entanto, nos adenocarcinomas endocervicais, a micro-invasão é mais difícil de ser avaliada e, de forma prática, a espessura de toda a lesão é medida para obter o valor da profundidade máxima de invasão (mede-se a partir da membrana basal do epitélio de superfície até o ponto mais profundo da invasão). Pela classificação da FIGO, a presença de êmbolos carcinomatosos, venosos ou linfáticos, não altera o estádio Ia, mas deve ser sempre relatada no laudo.

*** **Nota 3:** A presença de edema bolhoso não é evidência suficiente para a classificação do tumor como estádio IV. A lesão deve ser confirmada por biópsia.

**** **Nota 4:** Houve revisão no estádio da FIGO em 2018 para colo uterino, sendo que estas alterações serão incorporadas em edições futuras do TNM/AJCC

VII.1.2 Linfonodos regionais (pN*) – sistema de estádio pTNM

- ☐ pNX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ pN0 – Ausência de metástase nos linfonodos regionais
- ☐ pN0(i+) – Células tumorais isoladas em linfonodos regionais < 0,2mm
- ☐ pN1 – Presença de metástase nos linfonodos regionais

* **Nota:** Os linfonodos regionais incluem os gânglios linfáticos: paracervical, parametrial, obturador (ou hipogástrico); ilíacos comum, interno e externo; pré-sacral e sacral. As metástases para outros linfonodos não regionais são classificadas como metástase à distância.

VII.1.3 Metástases à distância (pM) – sistema de estádio pTNM

- ☐ M0 – Ausência de metástase
- ☐ M1 – Metástase à distância (incluindo disseminação peritoneal, envolvimento de linfonodos supraclaviculares, mediastinais, para-aórticos ou linfonodos distantes; metástases pulmonares, hepáticas ou ósseas)*

* **Nota:** Os tumores com metástases à distância são classificados pela FIGO como estádio IVB.

VIII. Considerações gerais

O carcinoma de colo do útero é o segundo tipo mais comum de câncer em mulheres no mundo. A infecção pelo HPV, por via sexual, é o fator etiológico mais importante no desenvolvimento deste carcinoma. Os dois tipos histológicos mais frequentes do colo do útero são o carcinoma escamoso (80%) seguido pelo adenocarcinoma.

Para os **adenocarcinomas do tipo usual**, um consórcio internacional de patologistas ginecológicos desenvolveu recentemente um sistema de classificação de risco para metástase linfonodal e comportamento mais agressivo (Diaz de Vivar et al, 2013). Esta classificação de risco é baseada na morfologia e descreve 3 padrões:

– **Padrão A**: glândulas bem demarcadas, sem padrão destrutivo de invasão. Ausência de invasão vascular; ausência de crescimento sólido. Tem comportamento clínico indolente e faz diagnóstico diferencial com adenocarcinoma in situ, com risco próximo de 0% para metástase linfonodal.

– **Padrão B**: padrão destrutivo focal em um adenocarcinoma de padrão A; células isoladas ou pequenos grupos celulares invadem o estroma; ausência de crescimento sólido. Invasão vascular pode estar presente. O risco de metástase linfonodal é de 4%.

– **Padrão C**: invasão estromal destrutiva difusa; padrão confluente, sólido, cribriforme; invasão vascular pode estar presente. O risco de metástase linfonodal é de 23%.

Deve-se salientar que em 20% dos casos de adenocarcinoma in situ, existem dificuldades em avaliar se há invasão inicial. Este sistema de padrões vem auxiliar, classificando tais lesões como adenocarcinoma de padrão A, sem invasão destrutiva. Por outro lado, não há correspondência entre o padrão de invasão e o tamanho do tumor e, adenocarcinomas muito pequenos podem ter padrão C de invasão. Com isso, pretende-se selecionar modalidades de tratamento, diferentes e mais adequadas, evitando-se tratamento excessivo e complicações desnecessárias. Como é um sistema novo, segundo a literatura, a reprodutibilidade diagnóstica entre os patologistas ainda é moderada (κ=0,65) e tem sido indicado como um diagnóstico complementar, associado às medidas da lesão (Parra-Herran C et al, 2016).

VIII.1 Estudo imuno-histoquímico

O diagnóstico do carcinoma escamoso normalmente é feito somente com base na morfologia; entretanto, nos casos pouco diferenciados, pode-se realizar o exame imuno-histoquímico. Nessa situação, o marcador mais indicado é a proteína P63 (p63), que tem expressão forte, em padrão difuso, em cerca de 97% dos carcinomas escamosos e é negativa nos adenocarcinomas.

Outro marcador imuno-histoquímico importante é o p16 (INK4a), estudado por Sano et al. (1998), que demonstraram expressão intensa e difusa da proteína p16 (INK4a) em todas as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, com infecção com os subtipos de HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 52 e 58), bem como em todos os carcinomas escamosos e na maioria dos adenocarcinomas do colo do útero. As lesões associadas com HPV de baixo risco (6 e 11), incluindo condiloma acuminado e NIC1, demonstraram imunorreação fraca e focal para o p16 (INK4a). A expressão do p16 para ser considerada positiva deve ser forte em "em bloco", e não em pequenos agrupamentos celulares.

VIII.2 Patologia molecular

O HPV é vírus da família Papillomaviridae, englobando cerca de 200 tipos diferentes que são classificados em baixo e alto risco para o câncer. Os principais HPV de alto risco, com maior probabilidade de provocar lesões persistentes e associadas às lesões pré-cancerosas, são os tipos 16, 18, 31, 33, 45 e 58. Os HPV dos tipos 6 e 11 são considerados de baixo risco oncogênico, sendo frequentemente encontrados nas verrugas genitais. A identificação do HPV é muito importante nos estudos sobre a oncogênese no colo do útero, visto que em mais de 90% dos carcinomas escamosos e na maioria dos adenocarcinomas existe a infecção crônica pelo vírus. A pesquisa do HPV nas lesões, assim como sua tipagem, pode ser realizada por exames laboratoriais de diagnóstico molecular, como o teste de captura híbrida e o PCR.

Recentemente, um grupo internacional de patologistas ginecológicos fez uma revisão de casos de adenocarcinomas do colo uterino ("International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification"- IECC; Stolnicu, 2018) e propôs uma classificação alternativa em relação à classificação dos adenocarcinomas pela OMS, de 2014. Esta nova proposta de classificação tem base em características morfológicas, no perfil imuno-histoquímico e em métodos para a detecção do HPV. Assim, a IECC divide os adenocarcinomas endocervicais em: 1) associados ao HPV (tipo mais comum, representado principalmente pelo adenocarcinoma do tipo usual) e 2) não associados ao HPV (sendo o adenocarcinoma do tipo gástrico o tipo histológico mais comum). Os métodos de detecção do HPV foram por hibridização in situ e pela expressão da p16, através da reação imuno-histoquímica. A hibridização in situ do HPV de alto risco teve maior sensibilidade e especificidade que a expressão do p16. Foram observadas diferenças no comportamento clínico destes dois grupos de adenocarcinoma, sendo que os adenocarcinomas não relacionados ao HPV geralmente se associam a pior prognóstico. Muito provavelmente, estes novos estudos levarão a futuras modificações na próxima edição da classificação da OMS.

IV. Bibliografia:

1.Bhatla N, Berek JS, Fredes MC *et al*. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2019: 145: 129-135.

2. Diaz de Vivar A, Roma AA, Park KJ. Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. Int J Gynecol Pathol 2013; 32(6): 592-601.

3.McCluggage WG. Endocervical glandular lesions: controversial aspects and ancillary techniques. J Clin Pathol 2003; 56:164-73.

4.Parra-Herran C, Taljaard M, Djordjevic B et al. Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: interobserver variation among gynecologic pathologists. Mod Pathol 2016; 29(8): 879-92.

5.Rosai J. Appendix D – Standardized surgical pathology reporting for major tumor types. In: Rosai J (ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. Philadelphia: Mosby, 2011. p.2574-77.

6.Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. Am J Pathol 1998; 153(6):1741-8.

7.Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. Am J Surg Pathol. 2018;42:214–226.

8. Talia KL, McCluggage WG. The developing spectrum of gastric-type cervical glandular lesions. Pathology 2018; 50(2): 122-133.

9.Kurman RJ, Carcangiu ML,Herrington CS, Young RH (eds.). World Health Organization classification of tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC, 2014.

10.Zheng W, Robboy S. Cervical squamous cell carcinoma. In: Robboy SJ (ed.). Robboy's pathology of the female reproductive tract. London: Churchill Livingstone, 2009.

CAPÍTULO 56

VULVA E VAGINA – NEOPLASIAS

Rodrigo Fonseca Abreu, Louise De Brot

Introdução

Este capítulo tem como objetivo ser um guia de consulta para a elaboração de laudos anatomopatológicos das neoplasias de vulva e vagina. Ele foi elaborado com base em protocolos validados e amplamente utilizados internacionalmente. É uma forma de lembrar dos principais pontos a serem reportados e de padronizar os laudos. No entanto, entende-se que cada espécime deve ser examinado de forma individualizada.

Códigos de topografia

C51.0 Grande lábio
C51.1 Pequeno lábio
C51.2 Clitóris
C51.8 Lesão com envolvimento de mais de uma região anatômica vulvar
C51.9 Vulva, SOE
C52.9 Vagina, SOE

1. **Identificação**

- ☐ Nome completo
- ☐ Data de nascimento
- ☐ Número do prontuário
- ☐ Número de registro no laboratório
- ☐ Data e horário do procedimento
- ☐ Data da requisição do exame

1. **Dados clínicos**

- ☐ Antecedente pessoal de câncer (especificar)
- ☐ Tratamento neoadjuvante prévio (especificar)
- ☐ Outros (especificar)
- ☐ Informações não fornecidas

III. Exame macroscópico

III.1 Vulva

Espécime/procedimento realizado

- ☐ Biópsia incisional
- ☐ Excisão
- ☐ Local
- ☐ Ampla
- ☐ Vulvectomia
- ☐ Parcial
- ☐ Total
- ☐ Radical
- ☐ Não especificado
- ☐ Outro (especificar) _____

Medidas do espécime

- ☐ Especificar em milímetros ___ x ___ x ___ mm

Focalidade da(s) lesão(ões)

- ☐ Unifocal
- ☐ Multifocal
- ☐ Não pode ser determinada (explicar)
- ☐ Não especificada

Localização da lesão

- ☐ Hemivulva direita
- ☐ Grande lábio
- ☐ Pequeno lábio
- ☐ Glândula de Bartholin
- ☐ Hemivulva esquerda
- ☐ Grande lábio
- ☐ Pequeno lábio
- ☐ Glândula de Bartholin
- ☐ Linha média/ central/ clitóris/ períneo
- ☐ Outra (especificar)

Padrão de crescimento

- ☐ Exofítico
- ☐ Ulcerado
- ☐ Plano
- ☐ Outro (especificar) _____

Dimensões da lesão

Maior dimensão horizontal da lesão: ____ mm

Profundidade de infiltração: ____ mm

– Correlacionar com o exame microscópico para uma única medida –

- ☐ Não pode ser mensurado (especificar)

Linfonodos

Localização e número de estruturas identificadas ao exame macroscópico

III.2 Vagina

Espécime/procedimento realizado

- ☐ Biópsia
- ☐ Incisional
- ☐ Excisional
- ☐ Ressecção local
- ☐ Vaginectomia
- ☐ Parcial
- ☐ Radical
- ☐ Não especificado
- ☐ Outro (especificar) _____

Medidas do espécime

- ☐ Especificar em milímetros ___ x ___ x ___ mm

Localização da lesão

- ☐ Vagina
- ☐ Terço superior
- ☐ Terço médio
- ☐ Terço inferior
- ☐ Não especificado

Dimensões da lesão

Maior dimensão em centímetros: ____ cm

Dimensões adicionais em centímetros: ____ x ____ cm

– Correlacionar com o exame microscópico para uma única medida –

- ☐ Não pode ser mensurado (especificar)

Linfonodos

Localização e número de estruturas identificadas ao exame macroscópico

1. **Exame microscópico**

Deve informar: diagnóstico microscópico, extensão, tipo e grau histológico da neoplasia, dimensões, localização, profundidade máxima de invasão, presença ou ausência de invasão angiolinfática, relação com estruturas adjacentes, número, localização e estado dos linfonodos, estado das margens de ressecção cirúrgica e eventuais lesões associadas.

O carcinoma de células escamosas é o tipo histológico mais frequente em vulva e vagina. Aproximadamente 10% dos carcinomas da vagina são adenocarcinomas.

IV.1 Vulva

IV.1.1 Tipo histológico

Carcinoma de células escamosas

- ☐ Carcinoma de células escamosas relacionado ao HPV
- ☐ Carcinoma de células escamosas não relacionado ao HPV
- ☐ Carcinoma de células escamosas, sem outra especificação (SOE)
- ☐ Carcinoma de células basais/basocelular

Tumores glandulares

Lesões tipo glândula mamária

- ☐ Tumor *Phyllodes* (borderline, maligno – especificar)
- ☐ Adenocarcinoma tipo glândula mamária

Lesões da glândula de Bartholin

- ☐ Carcinoma da glândula de Bartholin (especificar o tipo)

Adenocarcinoma de outros tipos

- ☐ Adenocarcinoma, SOE
- ☐ Doença de Paget, extramamária
- ☐ Adenocarcinoma tipo intestinal
- ☐ Adenocarcinoma de origem em glândulas sudoríparas
- ☐ Adenocarcinoma apócrino
- ☐ Adenocarcinoma écrino

Neoplasias neuroendócrinas

Tumor neuroendócrino

- ☐ Tumor neuroendócrino (SOE)
- ☐ Tumor neuroendócrino (grau 1)
- ☐ Tumor neuroendócrino (grau 2)

Carcinoma neuroendócrino

- ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- ☐ Carcinoma tipo não-neuroendócrino com componente neuroendócrino

Tumores de células germinativas

- ☐ Tumor do seio endodérmico (*Yolk sac*)
- ☐ Outro (especificar)

Outros tipos de carcinoma

- ☐ Porocarcinoma, SOE
- ☐ Carcinoma adenoide-cístico
- ☐ Carcinoma adenoescamoso
- ☐ Carcinoma pouco diferenciado, SOE

Outros tipos histológicos não listados

- ☐ Especificar_____

* **Nota:** A patogênese do carcinoma de células escamosas vulvar pode ocorrer por duas diferentes vias. A primeira via (relacionada ao HPV) envolve a neoplasia intraepitelial vulvar clássica (NIV)/ lesão escamosa intraepitelial de alto grau (HSIL), e está associada aos subtipos de alto risco do papilomavirus humano (HPV), sendo similar histologicamente às lesões escamosas vistas no colo uterino. Tende a ser multifocal, com predominância em mulheres jovens e, relativamente, menor risco de progressão para CEC invasivo. No geral, a marcação imuno-histoquímica para p16 é difusa (em bloco), refletindo associação com o HPV. O componente invasivo associado geralmente é basaloide ou verrucoso. A segunda via se manifesta como NIV diferenciado (dNIV) e não é relacionada ao HPV, mas sim com a distrofia vulvar, como o líquen escleroso, acantose vulvar com diferenciação anômala (VAAM), lesão intraepitelial vulvar exofítica diferenciada (DEVIL), líquen simples crônico e hiperplasia de células escamosas. Apresentam expressão aberrante de p53 (null, expressão forte e contigua ou superexpressão citoplasmática) e p16 negativo ou padrão mosaico). O componente invasivo associado é ceratinizante e geralmente associado a mutação no p53. Ocorrem, com maior frequência em mulheres mais velhas. Lesões com sobreposição de características histológicas e/ou clínicas dessas duas vias podem ocorrer.

IV.1.2 Grau histológico

- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
- ☐ Outro (especificar)
- ☐ GX, não pode ser avaliado
- ☐ Não se aplica

* **Nota:** Células indiferenciadas: pequenas, com citoplasma escasso mostrando pouca ou nenhuma diferenciação e infiltrando o estroma em cordões alongados ou em pequenos agrupamentos.

Tamanho da lesão ___ x ___ x ___ cm. Maior dimensão ___ cm

Profundidade de invasão

- ☐ Especificar em milímetros (mm)
- ☐ Não pode ser determinada (explicar)

Borda tumoral (padrão de invasão)

- ☐ Expansiva
- ☐ Infiltrativa
- ☐ Outra (especificar)

Extensão para outros tecidos/órgãos

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável
- ☐ Vagina
- ☐ Terço inferior
- ☐ Dois terços superiores
- ☐ Uretra
- ☐ Terço inferior
- ☐ Dois terços superiores
- ☐ Mucosa vesical
- ☐ Mucosa retal
- ☐ Osso pélvico
- ☐ Ânus
- ☐ Outros órgãos/tecidos (especificar)

Invasão angiolinfática

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Equívoca (explicar)
- ☐ Não pode ser determinada (explicar)

Margens cirúrgicas

Avaliação para o tumor invasivo

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável

- ☐ Livres
- ☐ Distância entre o tumor e a margem de pele ou mucosa mais próxima (mm)
- ☐ Especificar a margem mais próxima

- ☐ Comprometidas (especificar as margens comprometidas)

Avaliação para as lesões precursoras

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável

- ☐ Livres
- ☐ Distância entre a lesão precursora de alto grau e a margem mais próxima (mm)
- ☐ Especificar a margem mais próxima
- ☐ Distância entre o tumor e a margem profunda (mm)

- ☐ Comprometidas (especificar as margens comprometidas)

Linfonodos

Linfonodos regionais (inguinofemorais)

- ☐ Não aplicável
- ☐ Linfonodos não submetidos ou não encontrados

Sítio (especificar): _____

Número de linfonodos examinados: _____

Número de linfonodos comprometidos por neoplasia: _____

Tamanho do maior depósito tumoral em milímetros: _____

Extensão extranodal:

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Classificação das metástases linfonodais

- ☐ Número de linfonodos com metástases ≥ 5,0 mm
- ☐ Número de linfonodos com metástases < 5.0 mm (excluindo células tumorais isoladas)
- ☐ Número de linfonodos com células tumorais isoladas ≤ 0.2mm

Número de linfonodos sentinelas examinados: _____

Lesões precursoras associadas

- ☐ Não identificadas
- ☐ Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL), relacionado ao HPV
- ☐ Lesão escamosa intraepetilial de alto grau (HSIL), relacionado ao HPV
- ☐ Líquen escleroso
- ☐ Outra (especificar)

IV.2 Vagina

IV.2.1 Tipo histológico

Tumores epiteliais

Carcinoma de células escamosas

- ☐ Carcinoma de células escamosas relacionado ao HPV
- ☐ Carcinoma de células escamosas não relacionado ao HPV
- ☐ Carcinoma de células escamosas, sem outra especificação (SOE)

Tumores glandulares

- ☐ Adenocarcinoma relacionado ao HPV
- ☐ Carcinoma endometrioide da vagina
- ☐ Carcinoma de células claras da vagina
- ☐ Carcinoma mucinoso, tipo gástrico
- ☐ Carcinoma mucinoso, tipo intestinal
- ☐ Adenocarcinoma mesonéfrico da vagina
- ☐ Carcinossarcoma da vagina

Outros tumores epiteliais

- ☐ Tumor misto da vagina
- ☐ Adenocarcinoma com origem na glândula de Skene
- ☐ Carcinoma adenoescamoso da vagina
- ☐ Carcinoma basal adenoide da vagina

Tumores mistos epitelial e mesenquimal

- ☐ Adenossarcoma da vagina

Miscelânea

- ☐ Tumor de células germinativas da vagina (especificar)

Neoplasias neuroendócrinas

Tumor neuroendócrino

- ☐ Tumor neuroendócrino (SOE)
- ☐ Tumor neuroendócrino (grau 1)
- ☐ Tumor neuroendócrino (grau 2)

Carcinoma neuroendócrino

- ☐ Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
- ☐ Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- ☐ Carcinoma tipo não-neuroendócrino com componente neuroendócrino

Outros tipos de carcinoma

- ☐ Carcinoma indiferenciado
- ☐ Tumores mistos, SOE

Outros tipos histológicos não listados

- ☐ Especificar_____

IV.2.2 Grau histológico

- ☐ Grau 1 – Bem diferenciado
- ☐ Grau 2 – Moderadamente diferenciado
- ☐ Grau 3 – Pouco diferenciado
- ☐ Outro (especificar)
- ☐ GX, não pode ser avaliado
- ☐ Não se aplica

Extensão para outros tecidos/órgãos

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável
- ☐ Contido pela parede vaginal
- ☐ Envolve partes moles da região subepitelial
- ☐ Envolve a parede muscular
- ☐ Tecidos paravaginais
- ☐ Parede pélvica lateral
- ☐ Vagina, terço inferior
- ☐ Mucosa vesical
- ☐ Mucosa retal
- ☐ Regiões além da pelve verdadeira (especificar)
- ☐ Outros órgãos/tecidos (especificar)

Invasão angiolinfática

- ☐ Não detectada
- ☐ Presente
- ☐ Equívoca (explicar)
- ☐ Não pode ser determinada (explicar)

Margens cirúrgicas

Avaliação para o tumor invasivo

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável

- ☐ Livres
- ☐ Distância entre o tumor e a margem mais próxima (mm)
- ☐ Especificar a margem mais próxima
- ☐ Distância entre o tumor e a margem profunda (mm)

- ☐ Comprometidas (especificar as margens comprometidas)

Avaliação para as lesões precursoras

- ☐ Não aplicável
- ☐ Não avaliável

- ☐ Livres
- ☐ Distância entre a lesão precursora de alto grau e a margem mais próxima (mm)
- ☐ Especificar a margem mais próxima

- ☐ Comprometidas (especificar as margens comprometidas)

Linfonodos

Linfonodos regionais

Para os dois terços superiores da vagina: pélvico SOE, parametrial, obturador, ilíaca interna (hipogástrio), ilíaca externa, sacral, pré-sacral e para-aórtico. Para o terço inferior da vagina: inguinal e femoral.

- ☐ Não aplicável
- ☐ Linfonodos não submetidos ou não encontrados

Sítio (especificar): _____

Número de linfonodos examinados: _____

Número de linfonodos comprometidos por neoplasia: _____

Tamanho do maior depósito tumoral em milímetros: _____

Extensão extranodal:

- ☐ Presente
- ☐ Ausente

Classificação das metástases linfonodais

- ☐ Número de linfonodos com células tumorais isoladas ≤ 0.2 mm

Número de linfonodos sentinelas examinados: _____

Lesões precursoras associadas

- ☐ Não identificadas
- ☐ Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau
- ☐ Lesão escamosa intraepitelial de alto grau
- ☐ Adenocarcinoma *in situ*
- ☐ Adenose
- ☐ Outras (especificar)

1. **Diagnóstico final (exemplo)**

☐ Produto de vulvectomia radical com linfadenectomia inguinofemoral bilateral.
• Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, queratinizante, medindo 2,6 x 1,4 x 1,3 cm, localizado em grande lábio esquerdo, com profundidade máxima de invasão de 3 mm.
• Invasão linfovascular não detectada.
• Margens de ressecção cirúrgica cutânea, vaginal e profunda livres de acometimento neoplásico.
• Ausência de metástase nos 8 linfonodos inguinofemorais dissecados (4 à direita e 4 à esquerda).
• Presença de neoplasia intraepitelial vulvar do tipo diferenciado (NIV-d), adjacente à lesão.
• Presença de líquen escleroso, distante da lesão. Estadiamento patológico: pT1b pN0; Figo IB.

Comentários

Classificação FIGO e TNM

1 Classificação FIGO e TNM dos carcinomas de vulva

FIGO (Edição de 2018)

- ☐ I – Tumor confinado à vulva
- ☐ IA – Lesões ≤2,0 cm, confinadas à vulva ou ao períneo e com invasão estromal ≤1,0 mm, sem metástase linfonodal
- ☐ IB – Lesões >2,0 cm ou com invasão estromal >1,0 mm, confinadas à vulva ou ao períneo, sem metástase linfonodal
- ☐ II – Tumor de qualquer tamanho com extensão para estruturas perineais adjacentes (terço inferior da uretra; terço inferior da vagina; ânus), sem metástase linfonal
- ☐ III – Tumor de qualquer tamanho com ou sem extensão a estruturas perineais adjacentes (terço inferior da uretra; terço inferior da vagina; ânus), com metástase em linfonodos inguinofemorais
- ☐ IIIA(i) – Uma metástase linfonodal (≥5,0 mm)
- ☐ IIIA(ii) – Uma a duas metástases linfonodais (<5,0 mm)
- ☐ IIIB(i) – Duas ou mais metástases linfonodais (≥5,0 mm)
- ☐ IIIB(ii) – Três ou mais metástases linfonodais (<5,0 mm)
- ☐ IIIC – Metástase linfonodal com extensão extranodal
- ☐ IV – O tumor invade outras estruturas locorregionais (dois-terços superiores da uretra; dois-terços superiores da vagina) ou estruturas distantes
- ☐ IVA – O tumor invade qualquer uma das estruturas a seguir:
  - ☐ IVA(i) – Uretra superior e/ou mucosa vaginal, mucosa vesical, mucosa retal ou fixo a osso pélvico
  - ☐ IVA(ii) – Linfonodos inguinofemorais fixos ou ulcerados
  - ☐ IVB – Qualquer metástase à distância, incluindo linfonodos pélvicos

TNM (8ª edição, 2016)

Descritores (se aplicável)

- ☐ m – tumores primários múltiplos
- ☐ r – recorrência
- ☐ y – pós-terapia

pT – *Tumor primário*

- ☐ TX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma in situ (carcinoma pré-invasivo), neoplasia intraepitelial grau III (NIV III)
- ☐ T1 – Tumor confinado à vulva ou à vulva e ao períneo
- ☐ T1a – Tumor ≤2,0 cm na maior dimensão e com invasão estromal ≤1,0 mm
- ☐ T1b – Tumor >2 cm na maior dimensão e/ou com invasão estromal >1,0 mm
- ☐ T2 – Tumor invade qualquer uma das seguintes estruturas: terço inferior da uretra, terço inferior da vagina e ânus
- ☐ T3 – Tumor invade qualquer uma das seguintes estruturas perineais: dois-terços superiores da uretra, dois-terços superiores da vagina, mucosa vesical, mucosa retal ou fixo a osso pélvico

pN – *Linfonodos regionais**

- ☐ NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ N0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ N1 – Linfonodos regionais metastáticos com as seguintes características
  - ☐ N1a – Metástase para um ou dois linfonodos, sendo cada uma <5,0 mm
  - ☐ N1b – Uma metástase linfonodal ≥5,0 mm
- ☐ N2 – Metástase linfonodal regional com as seguintes características
  - ☐ N2a – Metástase para três ou mais linfonodos, sendo cada uma <5,0 mm
  - ☐ N2b – Metástase para dois ou mais linfonodos, sendo cada uma ≥5,0 mm
  - ☐ N2c – Metástase linfonodal com extensão extranodal
- ☐ N3 – Metástase linfonodal regional fixa ou ulcerada

* **Nota:** A drenagem linfática das neoplasias vulvares é para os linfonodos femorais e inguinais. Descrever tamanho e lateralidade das metástases.

M – Metástases a distância

- ☐ M0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ M1 (Figo IVB) – Metástase a distância (incluindo metástases para linfonodos pélvicos) (especificar sítio, se conhecido) _____

Tabela 1 Estadiamento clínico/grupos prognósticos (Figo e categorias TNM) dos carcinomas de vulva

Estádio	Tis	No	Mo
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
IIIC	T1, T2	N2c	M0
IVA	T1, T2	N3	M0
	T3	Qualquer N	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

2 Classificação FIGO e TNM dos carcinomas da vagina

FIGO (Edição de 2018)

- ☐ I – Carcinoma confinado à parede vaginal. Não há metástase para linfonodos regionais (N0), nem para sítios distantes (M0)
- ☐ II – Carcinoma envolve o tecido para-vaginal, mas não se estende para a parede pélvica. Não há metástases para linfonodos regionais (N0), nem para sítios distantes (M0)
- ☐ III – Carcinoma se estende para a parede pélvica e/ou terço-inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou insuficiência renal ou tumores T1-T3 com metástase para linfonodos regionais da pelve ou região inguinal (N1), mas não para sítios distantes
- ☐ IV – Carcinoma se estende para além da pelve verdadeira ou envolve as mucosas vesical ou retal (edema bolhoso não permite classificar a lesão como estágio IV)
- ☐ IVA – Tumor invade as mucosas vesical e/ou retal e/ou se estende diretamente para além da pelve verdadeira. Pode ou não haver metástase para linfonodos pélvicos ou inguinais (qualquer N). Não há metástases à distância (M0)
- ☐ IVB – Metástase para órgãos à distância (M1). Pode ser de qualquer tamanho e ter ou não crescimento para órgãos e estruturas locorregionais (qualquer T). Pode ou não ter metástase para linfonodos regionais (qualquer N)

TNM (8ª edição, 2016)

Descritores (se aplicável)

- ☐ m – tumores primários múltiplos
- ☐ r – recorrência
- ☐ y – pós-terapia

pT – *Tumor primário*

- ☐ TX – O tumor primário não pode ser avaliado
- ☐ T0 – Não há evidência de tumor primário
- ☐ Tis – Carcinoma in situ (carcinoma pré-invasivo)
- ☐ T1 – Tumor confinado à vagina
- ☐ T2 – Tumor invade os tecidos para-vaginais
- ☐ T3 – Tumor se estende para a parede pélvica
- ☐ T4 – Tumor invade mucosas vesical ou retal ou se estende para além da pelve verdadeira

pN – *Linfonodos regionais**

- ☐ NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ☐ N0 – Ausência de metástases em linfonodos regionais
- ☐ N1 – Presença de metástases em linfonodos regionais

Tabela 2 Classificação do tumor primário de vagina.

TNM	Categorias/estádios	Figo
TX	O tumor primário não pode ser avaliado	–
T0	Sem evidência de tumor primário	–
Tis	Carcinoma in situ (carcinoma pré-invasivo)	–
T1	Tumor confinado à vagina	I
T2	O tumor invade tecidos paravaginais, mas não se estende à parede pélvica	II
T3	O tumor se estende à parede pélvica	III
T4	O tumor invade a mucosa vesical ou retal e/ou se estende além da pelve verdadeira	IVA

Nota 1: Parede pélvica definida como músculo, fáscia, estruturas neurovasculares ou porções do esqueleto da pelve óssea. Ao exame retal, não há espaço livre de câncer entre o tumor e a parede pélvica.

Nota 2: A presença de edema bolhoso não é evidência suficiente para classificar um tumor como T4.

N – Linfonodos regionais*

* **Nota:** Linfonodos regionais da vagina: Para os dois terços superiores da vagina: pélvico SOE, parametrial, obturador, ilíaca interna (hipogástrio), ilíaca externa, sacral, pré-sacral e para-aórtico. Para o terço inferior da vagina: inguinal e femoral. Células tumorais isoladas = N1.

M – Metástases a distância

- ☐ MX – Metástase a distância não pode ser avaliada
- ☐ M0 – Ausência de metástases a distância
- ☐ M1 – Metástase a distância (Figo IVB)

Tabela 3 Estadiamento clínico/grupos prognósticos (Figo e categorias TNM) dos carcinomas da vagina.

Estádio	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	Qualquer N	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Nota:O estadiamento patológico pode não representar o estadiamento final da lesão. Este deve ser determinado de forma multidisciplinar, sendo avaliado o conjunto dos dados patológicos, clínicos e radiológicos.

2 Informes clínicos

Para a elaboração de um laudo anatomopatológico acurado e que atenda às necessidades da equipe clínica assistencial e do paciente, é necessário, dentre outros fatores, entender o contexto em que a lesão a ser examinada está inserida. Para isso, ter conhecimento dos antecedentes pessoais do paciente é fundamental. Nesse sentido, a habilidade de comunicação com os

demais membros da equipe assistencial é fundamental para o trabalho do patologista, especialmente nos casos em que os dados clínicos não são devidamente informados na requisição do exame anatomopatológico.

Conhecer o histórico prévio de neoplasias (incluindo o sítio), de lesões precursoras ou tratamentos realizados é fundamental para a elaboração do laudo anatomopatológico dos tumores de vulva e vagina. Esse fato é especialmente importante nos casos de carcinoma de células escamosas (CEC), uma vez que é comum a recorrência desse tipo de tumor. Em alguns casos em que a paciente tem histórico prévio de CEC não é possível definir de forma clara através do exame patológico se uma "nova" lesão é uma recorrência ou uma neoplasia independente.

Também é necessário conhecer o histórico de lesões precursoras malignas e, especialmente na topografia de vulva, antecedentes de dermatoses inflamatórias. Nos casos de adenocarcinomas, é importante conhecer o antecedente pessoal de neoplasias malignas para afastar a possibilidade de metástases. Outro exemplo de antecedente relevante a se conhecer, no caso das lesões vaginais, é o diagnóstico prévio de adenose vaginal. Pelo fato de que alguns adenocarcinomas de células claras, do tipo gástrico ou do tipo HPV-relacionado primários da vagina se desenvolvem a partir da adenose, que pode ser esporádica ou secundária à exposição intra-uterina ao dietilstilbestrol.

Já alguns adenocarcinomas endometrioides primários da vagina surgem a partir de lesões de endometriose, podendo ter como fator de risco a exposição estrogênica prolongada sem a contraposição de progestágenos. Tratamentos neoadjuvantes prévios, como quimioterapia e radioterapia, podem provocar alterações macro e microscópicas no espécime, sendo também de suma importância saber se foram realizados. Assim, nota-se a importância da correlação anátomo-clínica.

3 Procedimento cirúrgico

Vulva

A ressecção local ampla se refere à excisão de toda espessura da pele da vulva ou mucosa com preservação do tecido subcutâneo e outros tecidos profundos (terminologias antigas incluem vulvectomia parcial e vulvectomia superficial). Geralmente, esse tipo de ressecção é realizado nos casos de lesões pré-invasivas, lesões não malignas ou para fins diagnósticos.

Vulvectomia radical (parcial ou total) geralmente é realizada nos casos de lesões malignas invasivas confirmadas por biópsia e envolve a excisão do tecido vulvar até a fáscia profunda. Vulvectomia radical pode incluir excisão do clitóris com prepúcio, o lábio maior, o lábio menor, uma porção da vagina, uretra e/ou ânus. A orientação do espécime deve ser realizada pelo cirurgião para que as margens sejam adequadamente avaliadas.

O tipo de procedimento realizado vai depender do tamanho do tumor, do diagnóstico patológico, das expectativas e desejos da paciente.

Vagina

A vaginectomia consiste na excisão da mucosa vaginal por via vaginal ou abdominal e pode ser total ou parcial. A extensão do procedimento depende do tamanho da lesão, sua localização, antecedentes pessoais de tratamentos cirúrgicos ou radioterápicos da região, expectativas da paciente entre outros.

4 Exame macroscópico

4.1 Biópsias incisionais

Sempre que possível, realizar cortes perpendiculares à superfície epitelial. Encaminhar todo o material para estudo histológico.

4.2 Biópsias excisionais

Devem ser processadas de maneira similar às de pele. Utilizar tinta-da-china de diferentes cores para reconhecer e avaliar microscopicamente as margens de ressecção cirúrgica. A orientação de espécimes sem referenciais anatômicos específicos depende da colocação de fios cirúrgicos e/ou da confecção de esquemas ou desenhos pelo cirurgião, o qual deve sempre ser contatado na ausência dessas informações. Caso essa orientação não seja possível, podem ser utilizadas designações com diferentes letras no seguimento do material.

4.3 Excisões vulvares locais amplas

O *laser* e/ou outras medicações tópicas vêm sendo cada vez mais utilizados no tratamento de lesões do tipo NIV3 ou doença de Paget residual (quando estiver excluída a invasão estromal). Excisões locais amplas são espécimes macroscopicamente muito variáveis na composição. Os espécimes com frequência contêm parte ou totalidade dos pequenos e grandes lábios (estes são o principal sítio primário de carcinomas de células escamosas), clitóris, corpo perineal e tecido perianal, sem gordura subcutânea. O exame macroscópico deve relatar aspectos, extensão da lesão (ou lesões), estruturas anatômicas envolvidas e distância em relação às margens. Em espécimes não fixados, as lesões intraepiteliais podem exibir coloração variável, branco-acinzentada, avermelhada ou amarronzada e superfície áspera. Deve-se, portanto, examinar cuidadosamente as alterações de coloração (mais difíceis nos espécimes fixados) e textura para poder identificar essas lesões, geralmente discretas e por vezes multifocais.

Assim como em qualquer outro espécime excisional, devem-se incluir cortes devidamente identificados de todas as lesões evidentes, para excluir invasão, e anotar as distâncias destas em relação às margens mais próximas.

Em razão da não infrequente multifocalidade e dificuldade de delimitação macroscópica das lesões, toda a extensão das margens deve ser microscopicamente avaliada por cortes múltiplos perpendiculares às linhas de ressecção, que possuem a vantagem de, em uma mesma lâmina, permitir a observação da lesão central, da área de transição e da margem.

Fotomacrografias ou esquemas desenhados podem ser úteis em espécimes complexos (limites anatômicos mal definidos, lesões múltiplas ou ambos).

4.4 Vulvectomias totais: superficial e profunda

Vulvectomias totais são espécimes cirúrgicos que contêm toda a vulva. As superficiais contêm pele e o mínimo de tecido subcutâneo e podem ser realizadas como tratamento para NIV extensa. As profundas geralmente são realizadas para o tratamento cirúrgico de tumores invasivos maiores (quando a vulvectomia parcial profunda não é considerada adequada) ou doença de Paget extensa. Assemelham-se a vulvectomias superficiais, contendo ainda a gordura subcutânea.

Após a identificação das margens com tinta-da-china, o espécime deve ser cortado em fatias de 0,5 cm para avaliar eventual presença de invasão ou outra neoplasia associada.

Caracteristicamente, a extensão microscópica da doença de Paget excede a macroscopicamente visível, observando-se focos ocultos em epitélio aparentemente normal, devendo, portanto, ser toda a extensão das margens submetida a exame microscópico, como anteriormente descrito.

4.5 Vulvectomias radicais com linfadenectomia

Geralmente produto do tratamento cirúrgico de carcinomas de células escamosas francamente invasivos, o espécime consiste em vulva, pele inguinal, tecido subcutâneo, linfonodos inguinofemorais (que drenam clitóris, vestíbulo e grandes lábios, presentes em "asas" superolaterais de partes moles ou enviados separadamente) e porções das veias safenas.

O exame macroscópico deve incluir tamanho, localização e profundidade de penetração da lesão primária, além de sua distância em relação às margens de ressecção cirúrgica de pele, profunda, vaginal e perianal.

Os cortes devem incluir o tumor (que pode ser exofítico, ulcerado ou plano, mostrando a profundidade máxima de invasão), grandes e pequenos lábios, uretra distal, clitóris e margens de ressecção próximas ao tumor, incluindo a vaginal (identificada com tinta-da-china de cores diferentes) e todos os linfonodos presentes. Quando é realizada a linfadenectomia inguinofemoral, geralmente seis ou mais linfonodos estarão incluídos. Um ou mais cortes de todos os linfonodos identificados devem ser submetidos a exame histológico (dependendo da presença ou da ausência de tumor macroscópico, bem como do tamanho do linfonodo), assim como cortes para confirmar a presença ou a ausência de extensão extracapsular.

Os cortes do tumor devem incluir as margens epiteliais (vaginal e cutânea mais próxima) e profunda, além da superfície epitelial aparentemente normal ou não tumoral, na qual pode ser avaliada a presença de lesões como líquen escleroso, hiperplasia de células escamosas/líquen simples crônico ou neoplasias intraepiteliais.

Na orientação dos espécimes, a gordura inguinal é superolateral, o clitóris define a porção superior e a linha média e os grandes lábios pilificados são laterais. Lembrar que o cirurgião deve ser sempre consultado mediante eventuais dúvidas macroscópicas e, ainda, que outras lesões podem ser encontradas, devendo ser devidamente identificadas, verificadas quanto às margens de ressecção e amostradas individualmente.

4.6 Colpectomias (vaginectomias) e exenterações pélvicas

Consistem em porção variável de vagina, acompanhada de colo e corpo uterinos, podendo conter ainda bexiga (exenteração pélvica anterior), reto (posterior) ou ambos (total), estes geralmente produto do tratamento de câncer cervical (colo do útero) central recorrente.

No exame macroscópico, a vagina é aberta longitudinalmente do lado oposto ao tumor. Devem ser medidos o tamanho da lesão, a distância da margem distal e do colo e a relação com órgãos eventualmente associados. Os cortes devem mostrar a profundidade máxima de invasão tumoral, a mucosa adjacente e a margem vaginal. Os cortes perpendiculares à lesão, obtidos a partir do reto ou da bexiga, avaliam a relação do tumor com esses órgãos. Devem ser obtidos fragmentos das margens uretral, ureterais, retal proximal e distal e dos tecidos moles paravaginais.

Esquemas ou fotomacrografias, assim como em qualquer espécime excisional, podem auxiliar na interpretação do laudo.

5 Localização da lesão

Conhecer a topografia das lesões é de fundamental importância por diferentes motivos. Os carcinomas de vulva localizados próximos à linha média, por exemplo, podem estar associados a metástase linfonodal contralateral ou bilateral. Já as lesões das regiões do clitóris e dos pequenos lábios geralmente estão associadas a pior prognóstico, possivelmente relacionado às características histopatológicas, sendo geralmente encontrados nessas topografias os subtipos não relacionados ao HPV.

Por outro lado, nas lesões vaginais é importante, por exemplo, descartar envolvimento secundário de lesões cervicais principalmente nos tumores localizados nos dois terços superiores da vagina. Os CECs relacionados ao HPV geralmente surgem nos dois terços superiores da vagina, enquanto os não relacionados ao HPV tendem a se localizar no terço inferior. Carcinomas mucinosos do tipo intestinal se localizam geralmente na parede posterior baixa, adenocarcinoma mesonéfrico nas paredes laterais e carcinoma de células claras não relacionado ao HPV, mas sim ao dietilestilbestrol, nos dois-terços superiores.

6 Tipo histológico

A classificação histológica deve seguir a última Classificação dos Tumores do Trato Genial Feminino da Organização Mundial da Saúde, atualmente em vigor a 5ª edição, 2020.

7 Grau histológico

Diferentes sistemas de graduação podem ser adotados, incluindo os que avaliam, por exemplo, o infiltrado inflamatório e a presença de invasão vascular. No entanto, não há consenso na literatura sobre a reprodutibilidade e valor prognóstico desses sistemas. Na tentativa de uniformização, pode-se adotar a classificação em GX (grau não avaliável), G1 (bem diferenciado), G2 (moderadamente diferenciado) e G3 (pouco diferenciado) para os carcinomas que exibem diferenciação escamosa ou glandular.

8 Dimensões tumorais

As dimensões tumorais são importantes como fator prognóstico, para o estadiamento e manejo terapêutico das pacientes.

Para as lesões vulvares, a máxima dimensão horizontal é a maior medida realizada paralela à superfície da pele. A profundidade de invasão também deve ser realizada e será discutida adiante. O laudo anatomopatológico deve conter apenas um valor para as dimensões da lesão, sendo realizado através da correlação com os dados macro e microscópicos.

9 Invasões angiolinfática e perineural

Para os carcinomas de vulva a invasão angiolinfática é um fator prognóstico adverso relacionado a alto risco de recorrência local, metástase linfonodal e pior sobrevida no caso de carcinoma de células escamosas. Para as lesões de vagina, seu valor prognóstico ainda é controverso. No entanto, recomenda-se avaliação e relato de invasões angiolinfáticas nos dois casos. O uso de marcadores imuno-histoquímicos para endotélio e vasos linfáticos como CD31, CD34 e D2-40 pode ser valioso nos casos de dificuldade de interpretação ao H&E. Já a invasão perineural está associada com menor sobrevida global e livre de doença nos pacientes com CEC de vulva, além de ser um fator preditor independente de recorrência local.

10 Margens de ressecção cirúrgica

Secções apropriadas devem ser realizadas para inclusão da margem epitelial/ de mucosa periférica e profunda mais próximas. Recomenda-se que as margens cirúrgicas sejam pintadas e que algumas recomendações sejam seguidas:

– Margens cirúrgicas comprometidas devem ser especificadas, bem como a distância da margem mais próxima.

– Quando comprometida, a margem de ressecção cirúrgica lateral deve ser perpendicular à superfície da mucosa/pele, incluindo superfície epitelial e partes moles da profundidade.

– A margem lateral deve ser medida a partir da borda estromal periférica ou da borda da superfície epitelial, a que for mais próxima.

– A medida da margem mais próxima deve ser feita preferencialmente com uma linha interrupta; no entanto, algumas situações ("colarete"), permite-se mensurar através da somatória das medidas de diferentes linhas.

– O comprometimento das margens por lesões precursoras de alto grau deve ser reportado com especificação da margem. Também é recomendado que se faça a medida da margem até a lesão precursora, como forma de facilitar a coleta de dados para futuros estudos que objetivem estudar a correlação dessa medida com outras características clínico-patológicas. O uso da marcação imuno-histoquímica para p53 pode contribuir na análise do comprometimento por lesão intraepitelial vaginal não relacionada ao HPV.

– A distância da margem profunda também deve ser reportada. Nos casos em que a margem profunda é irregular a menor distância entre o tumor e a margem pode não ser correspondente ao ponto de maior infiltração, e isso deve ser levado em consideração ao se reportar essa medida.

11 Análise dos linfonodos

É necessário identificar o sítio anatômico e a quantidade de linfonodos examinados, além do número de linfonodos comprometidos, o tamanho do maior depósito tumoral e a presença ou ausência de extensão extranodal. Para os linfonodos macroscopicamente comprometidos por neoplasia, podem-se fazer cortes representativos. Os linfonodos que não são suspeitos ao exame macroscópico, devem ser seccionados de forma seriada em intervalos de 2,0 mm perpendicularmente ao eixo axial e submetidos inteiramente a exame histológico. Para os linfonodos sentinelas, deve-se seguir protocolo definido de forma multidisciplinar em cada instituição, incluindo, por exemplo, uso ou não de exame imuno-histoquímico com citoqueratinas para detecção de metástases.

12 Estudos complementares

Imunohistoquímica para p16 e testes pra detecção direta de produtos do HPV

É indispensável nos casos de carcinoma de células escamosas para definição da associação ou não com HPV devido a implicações prognósticas. Se realizados em biópsias, não é necessário repetir na peça cirúrgica, nem em casos de recorrência tumoral.

O p16 é uma proteína celular geralmente superexpressa nas infecções por HPV. Sua marcação imuno-histoquímica em padrão bloco (forte e difusa) nos carcinomas de células escamosas é necessária para correlação com o HPV e tem boa acurácia, sendo fator prognóstico. Idealmente, esse método deve ser realizado em conjunto com os testes de detecção direta do DNA e mRNA do HPV. No entanto, são observadas algumas discrepâncias entre os resultados quando os dois testes são aplicados, além de que a maioria dos laboratórios só tem acesso aos testes imuno-histoquímicos. Mesmo testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização *in situ* possuem limitações.

O padrão em bloco de p16 para os casos de CEC in situ é definido por uma positividade forte e difusa, nuclear e citoplasmática (menos frequentemente apenas nuclear) em todas as células epiteliais nas camadas basal e parabasal com extensão para as camadas superiores até no mínino um terço da espessura do epitélio e para no mínimo 6 camadas de células. Nos casos de CEC invasivos, ocorre positividade forte e difusa em quase todas as células, mas as áreas ceratinizadas podem ser negativas. Ao reportar o laudo com esses padrões de marcação, deve-se utilizar os termos padrão bloco, "anormal" ou "aberrante".

Imuno-histoquímica para p53

Em geral, as lesões vulvares e vaginais associadas ao HPV e as lesões precursoras de alto grau exibem padrão selvagem de marcação imuno-histoquímica para p53. Por outro lado, muitas lesões escamosas não relacionadas ao HPV exibem padrão de expressão aberrante. Alguns estudos têm mostrado que as lesões TP53 selvagem possuem melhor prognóstico que as TP53 mutadas. A marcação para p53 pode auxiliar na análise do comprometimento de margens por neoplasias intraepiteliais vaginais, sendo que o padrão aberrante corrobora para esse comprometimento.

Outros marcadores imuno-histoquímicos

Adenocarcinomas tipo intestinal podem ser positivos para CK20 e CDX2. Carcinomas mesonéfricos por sua vez podem apresentar positividade para GATA3, CD10 e TTF1. Carcinoma de células claras podem ser tipicamente positivos para Napsina A e Hepatocyte (fator nuclear 1-beta). Adenocarcinomas da glândula de Skene geralmente são positivos para marcadores prostáticos (PSA, fosfatase ácida prostática, NKX3.1).

Outros biomarcadores como o PD-L1 podem ser futuramente incorporados na análise da predição de resposta a tratamentos com uso de inibidores de *chekpoints* imunológicos.

13 Fatores Prognósticos

Vulva

☐ Tamanho do tumor.
• Profundidade de invasão tumoral.
• Invasão angiolinfática.
• Número de linfonodos envolvidos e tamanho das metástases linfonodais.
• Extensão extranodal.

A frequência de metástases linfonodais aumenta quando a profundidade de invasão excede 1 mm. A presença de invasão linfovascular tem sido associada com pior prognóstico e é fator de risco de metástase linfonodal regional.

Em alguns estudos, o padrão infiltrativo de invasão é associado com a frequência maior de metástases linfonodais. O risco de recorrência parece ser maior no carcinoma ceratinizante quando comparado aos carcinomas basaloide e condilomatoso. Já o grau de diferenciação, ploidia de DNA, superexpressão de p53, status de pRb, análise de fração S e idade não são fatores uniformemente identificados como de importância prognóstica.

Vagina

☐ Profundidade de invasão.
• Extensão locorregional.
• Metástases.

* **Nota:** Tumores superficialmente invasivos (até 3 mm de profundidade) estão associados à baixa frequência de metástases linfonodais regionais.

14 Mudanças na interpretação e classificação das alterações epiteliais não neoplásicas/dermatoses vulvares (ISSVD/ISGYP)

☐ A hiperplasia de células escamosas é atualmente considerada líquen simples crônico.
• A distrofia mista é atualmente considerada líquen escleroso (classificado "padrão de homogeinização/esclerose dérmica" na nova classificação das dermatoses vulvares) associado a líquen simples crônico (classificado "padrão acantótico" na nova classificação das dermatoses vulvares), variável.

15 Subtipos histológicos de NIV

☐ NIV usual (NIV-u) bowenoide – superfície espiculada, hiperqueratótica, núcleos grandes e pleomórficos, multinucleação, disqueratose de células isoladas, mitoses atípicas e coilocitose.
• NIV usual (NIV-u) basaloide – queratinização discreta, células uniformes pequenas, núcleos hipercromáticos sem nucléolos, mitoses frequentes.
• NIV usual (NIV-u) misto – lesão com morfologia mista bowenoide e basaloide.
• NIV diferenciado (NIV-d) – maturação precoce, células escamosas grandes com citoplasma eosinófilo volumoso, núcleos vesiculares e nucléolo proeminente, atipia basal, pontes intercelulares evidentes.
• NIV não classificado – quando o padrão morfológico não se encaixa nas categorias citadas.

A classificação de NIV em graus 1, 2 e 3 é utilizada para lesões associadas à infecção por HPV. O termo NIV usual se aplica a NIV2 e a NIV3. O NIV diferenciado não é graduado (por definição, é grau 3). A frequência de progressão para lesão invasiva é maior no NIV diferenciado do que no NIV usual. Apesar de a proposta da ISSVD (há quase 10 anos) de se abolir o termo NIV1, ele ainda é utilizado rotineiramente.

16 Classificação da doença de Paget da vulva (Wilkinson e Brown)

☐ Tipo 1: Doença de Paget primária da pele.
☐ 1A: Puramente intraepitelial.
• 1B: Primária intraepitelial com invasão.
• 1C: Associada a adenocarcinoma vulvar subjacente.
☐ Tipo 2: Doença de Paget como manifestação de adenocarcinoma adjacente não cutâneo (anal, retal, cervical [uterina], etc.).
• Tipo 3: Neoplasia intraepitelial urotelial pagetoide (PUIN) – pseudo-Paget relacionado a carcinoma urotelial.

17 Imuno-histoquímica em lesões vulvares

Como já referido, as NIV-u e os carcinomas associados à infecção por HPV de alto risco geralmente exibem positividade forte e difusa para p16 (nuclear e/ou citoplasmática) na maioria dos casos. Já as NIV-d e os carcinomas associados geralmente exibem positividade para p53 (que não é específica para estas lesões) na camada basal, de padrão contínuo e se estendendo para as camadas suprabasais.

Tabela 4 Imuno-histoquímica da doença de Paget.

	CK7	CK20	GCDFP-15	CEA	UP-III
Neoplasia primária da pele	+	–	+	+	–
Relacionada a carcinoma anorretal	+	+	–	+	–
Relacionada a carcinoma urotelial (PUIN)	+	(+)	–	–	+

UP-III: uroplaquina III; GCDFP-15: proteína do fluido da doença cística macroscópica – 15; melanoma: S100, HMB-45 e melan-A (+); PUIN: pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia.

1 Medida de profundidade de invasão e de espessura tumoral (Figura 1)

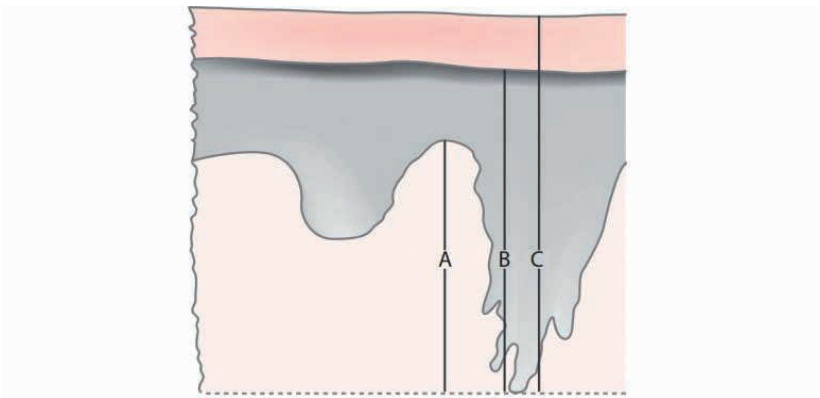


Figura 1 Medida de profundidade e de espessura tumoral do carcinoma invasivo da vulva.

Recomenda-se, para a medida da profundidade de invasão, o método ilustrado em "A", definido como a medida do da junção epitelial-estromal da papila dérmica mais superficial adjacente até o ponto mais profundo de invasão tumoral. As demais formas de medidas carecem de mais estudos prospectivos com casuísticas mais robustas para serem aplicadas na rotina diagnóstica para uso clínico.

19 Esquema de macroscopia – vulvectomia radical com linfadenectomia inguinofemoral (Figura 2)

1. Dissecção da gordura inguinal (linfonodos).
2. Corte do clitóris e da margem vaginal anterior.
3. Corte dos lábios maior e menor contralaterais.
4. Fúrcula e margem perineal.
5. Lesão e margem cutânea mais próxima.
6. Lesão e margens vaginal e profunda mais próximas.

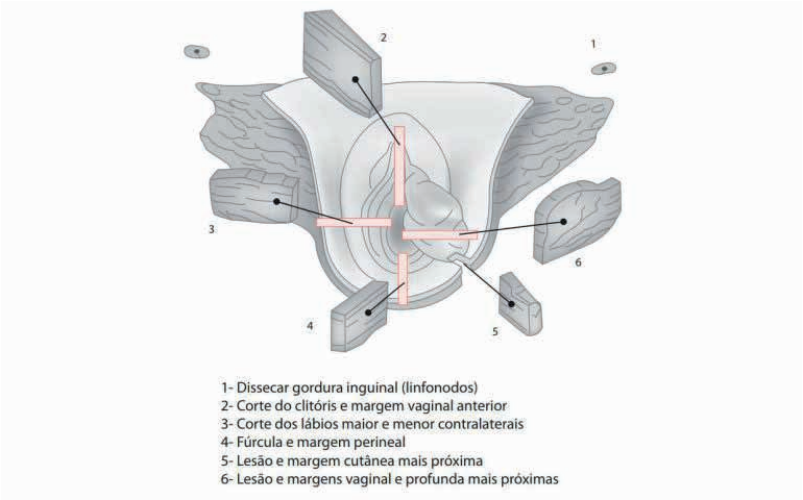


Figura 2

20 Exame intraoperatório de congelação e linfonodo-sentinela

O exame intraoperatório de congelação não é rotineiramente executado para a avaliação de margens de lesões. Já a avaliação intraoperatória de linfonodo-sentinela não é recomendada na rotina em razão de potenciais erros associados de amostragem e interpretação. Se o exame intraoperatório for realizado, os fragmentos congelados devem ser submetidos a exame histológico.

Bibliografia

AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2016.

Brown L, McCluggage WG (eds.). Standards and datasets for reporting cancers. Datasets for the histopathological reporting of vulval neoplasms. 3. ed. London: The Royal College of Pathologists, 2010.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Vagina. 2012. Disponível em: https://documents.cap.org/protocols/Vagina_4.3.0.0.REL_CAPCP.pdf; acessado em: 28 de outubro de 2021.

College of American Pathologists (CAP). Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Vulva. 2011. Disponível em: https://documents.cap.org/protocols/Vulva_4.2.0.1.REL_CAPCP.pdf; acessado em: 28 de outubro de 2021.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. Lyon (France). International Agency for Research on Cancer; 2020. WHO Classification of tumour series; 5a. ed; vol.4.

McCluggage WG, Bosse T, Focchi G, Gilks CB, Hoang L, Howitt BE, Ordi J, Singh N, Wong R, McAlpine J, Lax SF (2021). Carcinoma of the Vagina Histopathology Reporting Guide. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-21-4.

McCluggage WG, Bosse T, Focchi G, Gilks CB, Hoang L, Howitt BE, Ordi J, Singh N, Wong R, McAlpine J, Lax SF (2021). Carcinoma of the Vulva Histopathology Reporting Guide. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-22-1.

Carvalho FM (ed.). Alterações epiteliais escamosas não neoplásicas e neoplasias da vulva. Manual de padronização de laudos histopatológicos – Sociedade Brasileira de Patologia. 2. ed. São Paulo: Reichmann e Affonso, 1999.

Domizio P, Lowe D (eds.). Reporting Histopathology Sections. London: Chapman & Hall Medical, 1997.

Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the surgical staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. Histopathology 2013; 62:176-202.

Hruban RH, Westra WH, Phelps TH, Isacson C (eds.). Surgical pathology dissection – an illustrated guide. 2. ed. New York; Springer, 2003.

Kurman RJ (ed.). Blaustein's pathology of the female genital tract. 6. ed. New York: Springer, 2011.

Lester SC (ed.). Manual of surgical pathology. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2010.

Lynch PJ, Moyal-Barroco M, Bogliotto F. ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. J Reprod Med 2007; 52(1):3-9.

McCluggage WG. Recent developments in vulvovaginal pathology. Histopathology 2009; 54:156-73.

Pirog EC. Pathology of vulvar neoplasms. In: Soslow R (ed.). Current concepts in gynecologic pathology: epithelial tumors of the gynecologic tract. surgical pathology clinics. New York: Saunders, 2011.

Reichert RA (ed.). Diagnostic gynecologic and obstetric pathology: an atlas and text. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Robboy SJ, Anderson MC, Russell P (eds.). Pathology of the female reproductive tract. 2. ed. London: Churchill Livingstone, 2008.

Rosai J (ed.). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9. ed. Saint Louis: Mosby, 2004.

Silverberg SG (ed.). Diagnostic problems in gynecologic pathology. California Tumor Tissue Registry. 115th Semi-Annual Seminar. December 7, 2003. San Francisco, CA. Tavassoli FA, Deville P (eds.). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.

O Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos – 5ª edição é uma iniciativa da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), e foi realizado por mais de 60 patologistas experientes com anos de dedicação nas áreas específicas da Anatomia Patológica.

Os capítulos desta obra apresentam informações atualizadas e refletem o avanço da área médica, objetivando a confecção de laudos histopatológicos uniformes, padronizados e em sintonia com as necessidades terapêuticas de cada paciente.

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2025

5ª EDIÇÃO

SBP

O Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos – 5ª edição é uma iniciativa da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), e foi realizado por mais de 60 patologistas experientes com anos de dedicação nas áreas específicas da Anatomia Patológica.

Os capítulos desta obra apresentam informações atualizadas e refletem o avanço da área médica, objetivando a confecção de laudos histopatológicos uniformes, padronizados e em sintonia com as necessidades terapêuticas de cada paciente.

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2025

5ª EDIÇÃO