

Seminário de Patologia da Mama

2006/2007

Aula Desgravada por: Mariana Dias

Mariana Torres

Então começando a desgravação da aula...

Sabem quando se deve fazer o rastreio do cancro da mama?

Aos 40 anos de 2 em 2 anos, e chegados os 50 anos deve-se fazer todos os anos a mamografia até por volta dos 65 anos.

Sim, isto porque o risco diminui chegada a menopausa, ou seja se uma mulher não tiver antecedentes DIRECTOS de cancro da mama e se as mamografias tiverem sido normais até então, aos 65 anos não vale a pena continuar com o rastreio.

(as primeiras alterações de um cancro iniciam-se perto de 10 anos antes de ser diagnosticado!!)

Caso 1

Mulher de 58 anos, com nódulo no quadrante superior externo da mama esquerda, não-palpável, diagnosticado por imagem. A mamografia revelou área nodular de limites imprecisos, com microcalcificações. A irmã da mãe falecera de cancro da mama aos 65 anos. Cinco anos antes a doente foi submetida a uma biopsia da mama direita (Figuras 1-3).

Isto é um caso de cancro familiar ou não??

Tem a tia com cancro da mama, mas como não é familiar de 1º grau, e o cancro apareceu tardiamente (65 anos) não se considera cancro familiar.

Na **Figura 1** observa-se secção de tecido mamário com alterações fibro-císticas clássicas, com cistos e densa fibrose (daí o nome fibro-cística). Identifique cada um destes componentes na figura.



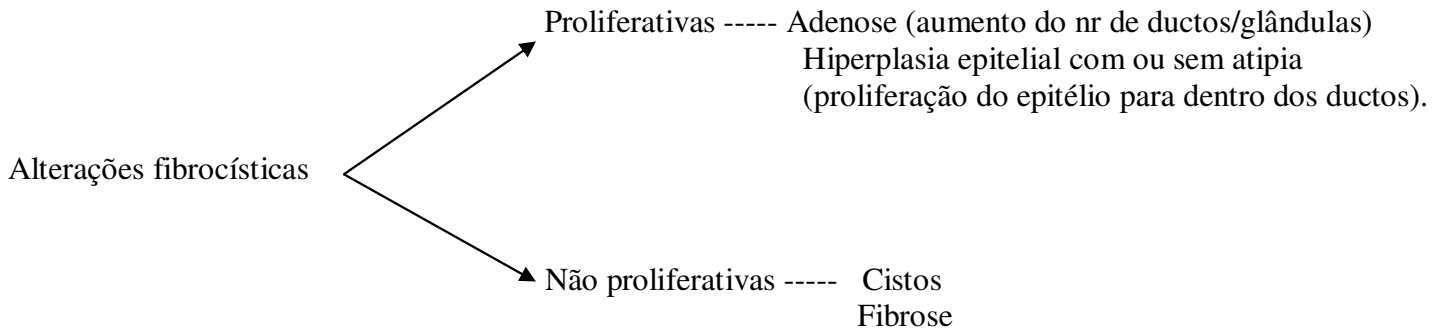
Alteração fibrocística com cor azul escura!!

Todas as outras áreas são de fibrose

Porque é uma alteração e não doença ??

É uma situação benigna muito frequente nas mulheres a partir dos 45/50 anos, praticamente todas as mulheres têm um cisto ou uma fibrose. (as mulheres exigiram mudar o nome).

· Que alterações histológicas distinguem os padrões de alterações fibro-císticas: proliferativas e não proliferativas?



· Porque esta distinção é importante?

As alterações proliferativas têm um risco discreto a moderado (1,5 a 5x) de desenvolver cancro da mama enquanto que as alterações não proliferativas não têm aumento de risco.

Entre as alterações proliferativas, as mulheres que têm hiperplasia com atipia correm um maior risco e aquelas que ainda por cima possuem uma história familiar de cancro da mama têm um agravamento deste risco.

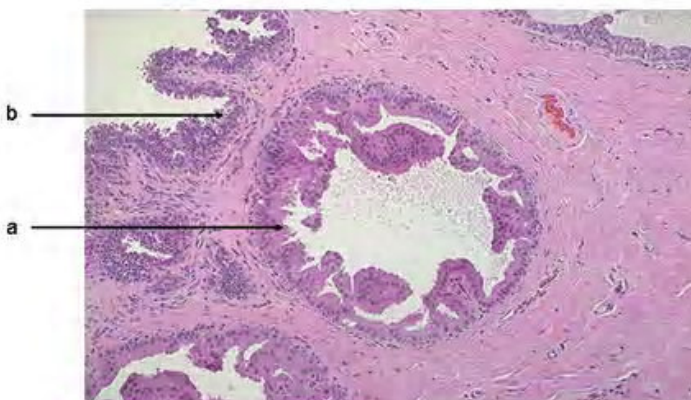
Antes de continuarmos, imaginem que vocês têm uma mulher de 50 anos que fez uma biopsia e tinha hiperplasia atípica... e agora, que fazem??

Se fossem radicais poderiam fazer uma mastectomia, ou podem vigiar para a mulher não perder o rastreio (mas não peçam mamografias de 6 em 6 meses porque não é muito diferente de pedir de ano a ano e sujeitam a mulher a mais radiações desnecessárias!!)

Há uma série de factores que têm de pensar para prever o risco de cancro da mama. Se ela tivesse só hiperplasia atípica sem outros factores, então a vigilância com rastreio era a melhor opção. Agora se ela tivesse outros riscos associados à hiperplasia atípica vocês poderiam dar durante não muito tempo tamoxifeno, um anti-estrogénio para reduzir o risco de cancro da mama. (os estrogénios são dos principais responsáveis pelo cancro da mama!).

Na **Figura 2** descreva as células que revestem o cisto mamário (a).

Como se chamam estas células e no que diferem dos ductos vizinhos(b)? Esta lesão aumenta o risco de cancro da mama?



A – nc redondo, citoplasma eosinófilo e abundante, metaplasia apócrina

B - Normal (mesmo parecendo atípica – não aumenta o risco de cancro da mama)

A imagem da **Figura 3** representa um dos aspectos observados na biópsia prévia da doente, caracterizado por proliferação de células epiteliais para o interior dos ductos (identifique), com formação de espaços irregulares, acompanhado por proliferação de células mioepiteliais (identifique).

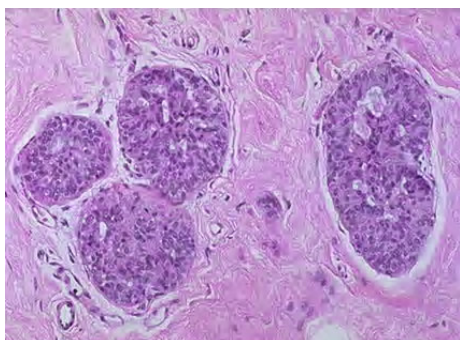


Imagem:

4ductos

Células mioepiteliais (alongada, fusiformes com núcleo mais escuro hiperplásico)

• Qual o diagnóstico desta lesão?

Hiperplasia epitelial sem atipia.

• Esta lesão aumenta o risco de desenvolvimento subsequente de cancro da mama? SIM

• Liste pelo menos três factores de risco para cancro da mama.

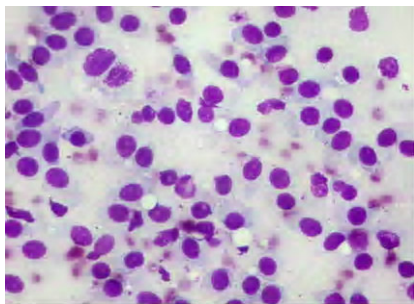
1. Idade (30anos, aumenta exponencialmente)
2. História familiar, desde que sejam familiares de 1º grau, ou se o cancro da familiar apareceu quando era jovem, ou se o cancro tiver sido bilateral.
3. Menarca precoce e menopausa tardia (12anos e 55anos)
4. Nuliparidade, ou se tiver o 1º filho depois dos 35anos
5. Raça (é factor de risco de ter cancros mais agressivos e não propriamente risco de desenvolver cancro da mama)
6. Factor geográfico (Norte de Europa e USA tem mais risco do que as mulheres do Japão)
7. Mutação dos genes BRCA1 e BRCA2
8. Biópsias com hiperplasia atípica prévia
9. Terapêutica hormonal de substituição (estrogénios exógenos)
10. Dieta hiperproteica e hipercalórica na adolescência (porque é na adolescência que o epitélio mamário cresce...esta dieta aumenta a quantidade de mitoses...aumenta o risco de mutações)
11. Altura (mulheres mais altas têm um risco muito maior de cancro, principalmente se crescem muito na adolescência)
12. Obesidade na pós-menopausa (produção periférica de estrogénios)
13. Alcoolismo crónico (não se sabe bem porquê) (Mr Schmitt disse para não ficarmos chateadas com isso, porque na queima o que temos é alcoolismo atípico 😊)

Quais são outros factores que aumentam o risco de ter cancro da mama??

A lesão de hiperplasia epitelial ductal sem atipia aumenta discretamente o risco de 1,5 a 2vezes e a hiperplasia epitelial ductal atípica aumenta o risco 4 a 5vezes.

IMP: Os riscos dos contraceptivos orais é muito pequeno, quase diminuto para o aparecimento de cancro da mama e por outro lado diminui o risco de cancro do ovário. O risco de cancro da mama aumenta é com a terapia hormonal de substituição!!

Uma citologia aspirativa guiada por estereotaxia (método para marcar ou guiar a agulha exactamente para a lesão) foi realizada (Figura 4), seguida por quadrantectomia (retirar um quadrante da mama)(Figuras 5-7). A Figura 4 mostra esfregaço citológico corado pela técnica de Diff- Quik (amostra “seca ao ar”). O esfregaço é rico em células epiteliais predominantemente isoladas ou em agrupamentos pouco coesos. Observam-se células isoladas com citoplasma intacto (identifique) e ausência de células mioepiteliais. Face a estes achados pensa estar perante uma situação hiperplásica/neoplásica benigna ou neoplásica maligna?

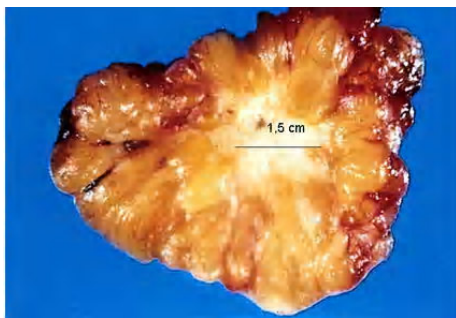


MALIGNA, porque: só tem um tipo de células
tem mitoses

Todos os aspectos morfológicos descritos na citologia são característicos de uma neoplasia maligna. Os métodos de imagem complementares à citologia são a mamografia e a ecografia e só se justifica o recurso a uma biopsia de agulha (core biopsie) se houverem nitrocalcificações.

Descreva a lesão documentada na peça cirúrgica (Figura 5). Qual o diagnóstico mais provável? A lesão mede 1,5 cm. O tamanho tem significado clínico?

Diagnóstico: carcinoma da mama



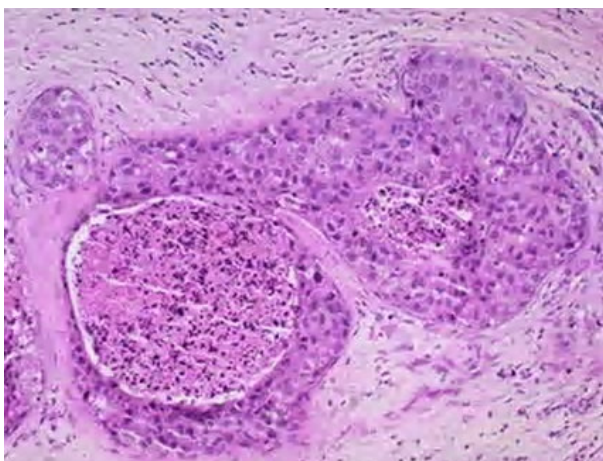
Esta lesão é densa semelhante a uma cicatriz, branca, com margens irregulares e infiltrativas.

É verdade...o tamanho importa para...os componentes do estadiamento do cancro (TMN: Tamanho, Metástases à distância, Nodes)

Tumores < 2cm sem metástases regionais (gânglios) ou metástases à distância – são estágio 1 e têm um prognóstico favorável!

Uma mulher com cancro da mama morre porque tem metástases, não pelo cancro da mama em si.

A Figura 6 documenta corte histológico de parênquima mamário, onde se observa proliferação intraductal de células epiteliais com núcleos mais volumosos e irregulares, quando comparados com os núcleos das células epiteliais normais, por vezes com nucléolo proeminente e cromatina grosseira; as células estão dispostas em arranjos sólidos, com presença de necrose no centro de alguns ductos. Identifique esta área. Qual é o diagnóstico?



Diagnóstico: Carcinoma Ductal in situ (cresce dentro do ducto e não invade o estroma).

Nota: Carcinoma ductal in situ é o mesmo que comedocarcinoma (GLOSSÁRIO), esta foi uma nomenclatura dada há muito tempo,

mas deve-se evitar, porque ao usá-la não se refere se é in situ ou invasivo.

Qual é o comportamento clínico desta lesão?

In situ não dá metástases, porque não invade o estroma que é onde se encontram os vasos, então como ele não tem acesso a vasos linfáticos não se dissemina.

Carcinoma ductal in situ pode ser:

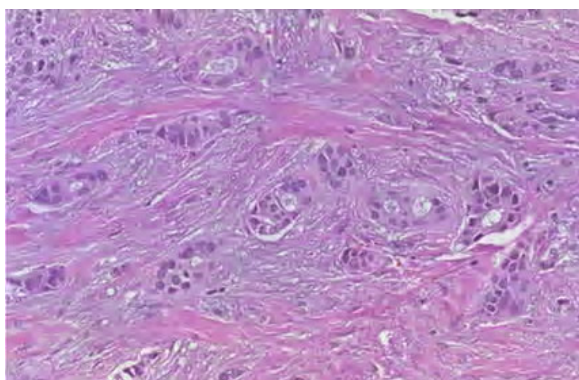
Alto grau – quando tem necrose

Baixo grau – quando não tem necrose ou tem baixo grau nuclear

Após tumorectomia o carcinoma de alto grau tem uma taxa de recidiva local até 40% e muitas vezes esta recidiva local é sob a forma de carcinoma invasivo. Enquanto que o carcinoma de baixo grau têm uma baixa taxa de recidiva (< 10%) e raramente recidivam sob a forma de carcinoma invasivo.

Qual é a implicação clínica de ter um carcinoma ductal in situ de baixo ou de alto grau? Se quiserem curar de certeza fazem uma mastectomia, mas isto é uma medida muito radical (cada vez se faz menos para este tipo de carcinoma). Mas não basta vigiar para diminuir a recidiva, no carcinoma de alto grau, depois da tumorectomia é necessário radioterapia, enquanto que no carcinoma de baixo grau não e faz radioterapia após tumorectomia.

Descreva a lesão documentada na Figura 7. O que distingue esta área da lesão da observada na Figura 6. Qual o diagnóstico?



Corte histológico de uma neoplasia maligna da mama, caracterizada pela proliferação de células epiteliais em pequenos cordões com pequenos esboços de glândulas que infiltram o estroma.

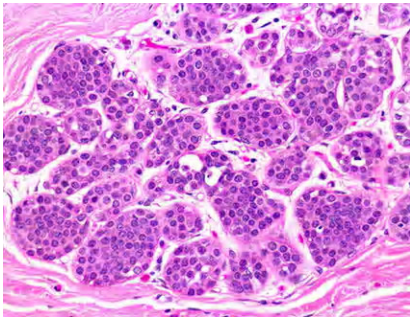
Os grupos de células pequenas formam glândulas e invadem extensamente o estroma.

Diagnóstico: Carcinoma ductal invasivo.

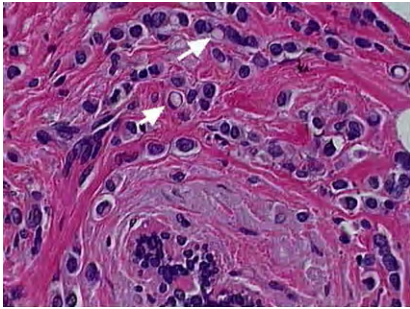
Nas Figuras seguintes (8, 9, 10, 11) observam-se lesões mamárias malignas em outras doentes. Compare com as imagens da doente que discutimos e escolha para as quatro lesões os melhores diagnósticos entre as hipóteses seguintes:

- Carcinoma lobular in situ
- Carcinoma ductal in situ
- Carcinoma lobular invasivo
- Carcinoma ductal invasivo

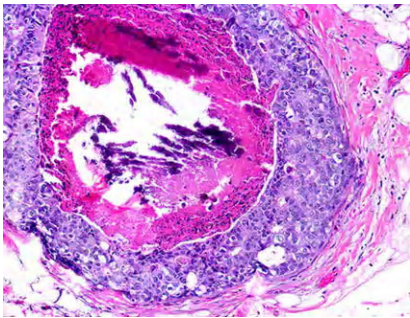
Os diferentes Carcinomas distinguem-se pela morfologia das células e não pelo facto de estar no ducto ou no lóbulo. Porque hoje em dia sabe-se que praticamente todos os carcinomas se originam nos lóbulos, porque eles têm uma morfologia diferente.



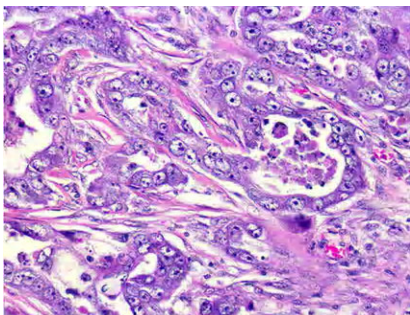
Carcinoma lobular in situ, porque as células são homogêneas, regulares, pouco atípicas com núcleos redondinhos e aqui por acaso estão dentro de um lóbulo.



Carcinoma lobular invasivo, aqui as células não formam ductos e estão isoladas formam filas indianas e por vezes existem células em anel de sinete (ao contrário do carcinoma ductal invasivo).



Carcinoma ductal in situ, respeita a membrana basal, tem necrose extensa no centro.

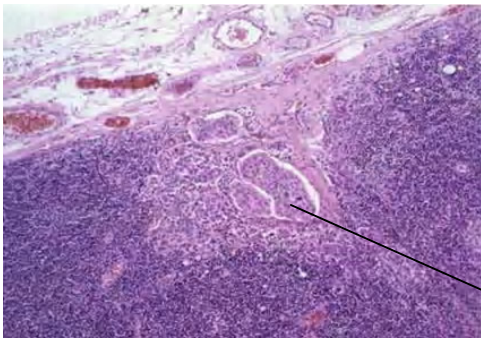


Carcinoma ductal invasivo, tem uma estrutura glandular, tem também necrose e aqui, este tumor na macroscopia podia ter uma aspecto coménico, porque tem necrose no centro.

Durante a cirurgia foi realizado o estudo do gânglio sentinela.

O gânglio sentinela é o primeiro gânglio que drena a área em que está o carcinoma. Como é que o descobrimos? É sempre o mesmo? Para sabermos qual temos que analisar, injectamos um corante radioactivo perto do tumor e vamos acompanhando a chegada ao gânglio (cintilografia). Porque é que se faz isso? Podíamos tirar todos os gânglios como se fazia há uns anos atrás, mas, se o gânglio sentinela for negativo, provavelmente não há metástases nos outros gânglios e não se retiram todos os gânglios. A vantagem é que se evita o linfa-edema (braço todo inchado o que prejudica a escrita, por exemplo) que aconteceria se retirássemos todos os gânglios. Além disto, ao retirar todos os gânglios da axila, aumentamos o risco de infecções e de cancro linfático (linfangiossarcoma) a longo prazo (contudo, este cancro é raro).

Mas a verdade é, se os gânglios linfáticos da axila não estiverem comprometidos, a sobrevida da mulher, tirando ou não tirando os gânglios, é a mesma, mas vamos dar muito mais qualidade se os mantivermos. Por isso é que inventaram a técnica do gânglio sentinela: evitar uma dissecação axilar desnecessária.



Na [Figura 12](#) observe corte histológico de gânglio linfático demonstrando no seio subcapsular a presença de uma metástase de carcinoma ductal. Identifique vasos linfáticos eferentes contendo êmbolos tumorais.

Vasos linfáticos com êmbolos tumorais

As outras células são linfócitos!

- **Além dos gânglios linfáticos da axila, que outros órgãos são frequentemente envolvidos por metástases de carcinoma da mama?**

Pulmão, Fígado e Osso (este último é o local mais frequente)

Ovários, supra-renal, SNC (menos frequentes)

- **Quais os principais factores de prognóstico (no momento do diagnóstico) no cancro da mama?**

Metástases na axila (mais importante)

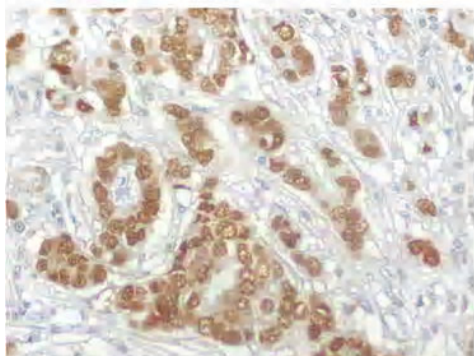
Metástases a distância

Tamanho

Tipo histológico

Uma mulher não morre de cancro da mama por ter metástases na axila, contudo, se tiver, a probabilidade de ter metástases à distância é maior.

Nas Figuras seguintes (13, 14 e 15) estão representados estudos de alguns factores de prognóstico (predictivos) estudados por técnicas complementares: receptores de estrogénio, índice angiogénico e HER2.



A [Figura 13](#) mostra corte histológico de carcinoma da mama com positividade para receptores de estrogénio. Observe coloração nuclear. Baseado no seu conhecimento (“que deve ser imenso!”) sobre a influência do estrogénio nas células que expressam este receptor, como é que este achado pode ser explorado em relação à terapêutica?

Há 2 tipos de antiestrogénios: os inibidores da aromatase (inibem a síntese de estrogénios, ex: anastrozole) que não actuam no receptor dos estrogénios e os antagonistas deste receptor (ex: tamoxifeno que é uma molécula muito parecida com o estrogénio)

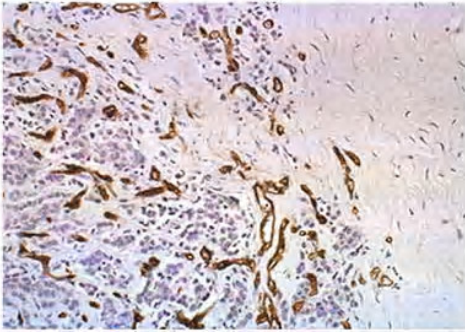
Diferenças entre os dois:

- tamoxifeno aumenta o risco de pólipo, hiperplasia e cancro do endométrio
- tamoxifeno é mais selectivo, menos osteoporose
- tamoxifeno é via oral e o anastrozole é injectável
- tamoxifeno aumenta o risco de tromboembolismo
- tamoxifeno é muito mais barato (100 vezes menos)

Contudo, o tamoxifeno ao fim de 5 anos deixa de ter efeito.

Alguns cancros são resistentes ao tamoxifeno desde o início e tem que se utilizar os inibidores da aromatase.

Porque é que em vez de se dar inibidores da aromatase não se retiram os ovários? Porque o estrogénio é produzido também noutros tecidos como supra-renal.



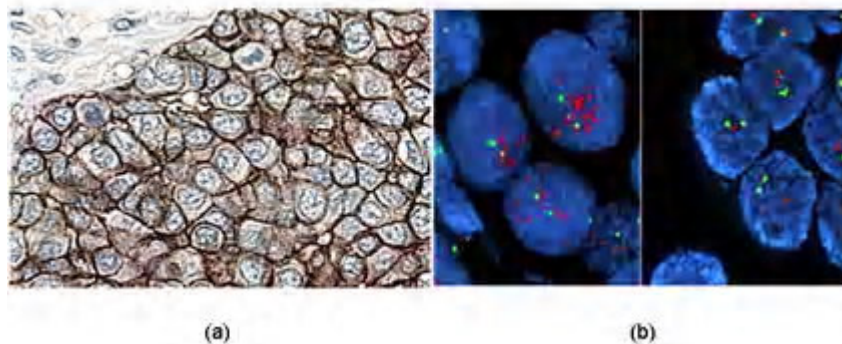
Na [Figura 14](#) observa-se corte histológico de carcinoma da mama corado pelo CD31, marcador de células endoteliais. Descreva o que observa em termos de número de vasos sanguíneos e sua localização. Qual o significado deste achado no que diz respeito à probabilidade de metástases à distância?

Os vasos sanguíneos estão corados de castanho e localizam-se principalmente na periferia do tumor.

Quanto maior a angiogénese, maior o risco de metástases à distância. A angiogénese acontece porque há produção de IGF devido à hipóxia.

Os vasos, além de melhorarem a capacidade de nutrição do tumor, permitem que as células tumorais entrem em circulação e propiciam a formação de metástases a distância.

Na [Figura 15](#) observam-se duas imagens que mostram a sobre-expressão da proteína HER2 por imuno-histoquímica em (a) e a amplificação do gene HER2 por hibridização *in situ* (FISH) em (b). Descreva as duas imagens.



Em a) vê-se a membrana com coloração castanha (sobre-expressão do HER2).

Em b), o azul é o núcleo que tem pintas vermelhas e verdes.

A imagem da esquerda tem mais pintas vermelhas que a da direita. Com esta técnica (b) não se vê a proteína, mas sim o gene (ou seja, não é sobre-expressão mas sim amplificação). Onde tem mais pintas vermelhas, tem mais cópias do gene (HER2) ou seja, num lado está amplificado e no outro não.

O verde é o controlo e cora a região centromérica do cromossoma onde está o HER2 (cromossoma 17).

Quando temos um aumento de cópias do gene (cada gene só tem que ter 2 cópias: um alelo materno e um paterno), queremos saber se este aumento é devido à existência de mais cromossomas 17 (aneuploidia) ou se tem realmente amplificação do HER2. Só a amplificação do HER2 sem aneuploidia tem significado clínico.

- **A que família de receptores de superfície pertence o HER2?**

Família dos receptores de factores de crescimento epidérmico (tírosina cínases)

HER1 - EGFR

HER2 – *Human Epidermal Growth-factor Receptor 2*

HER3

HER4

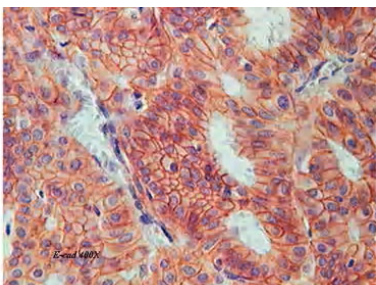
- **Qual a diferença entre factor prognóstico e factor predictivo?**

A diferença entre um factor de prognóstico e um factor predictivo é que o primeiro está relacionado com a sobrevida e recidiva local e o segundo com a resposta à terapêutica.

- **Porque é importante determinar o HER2 em carcinomas da mama?**

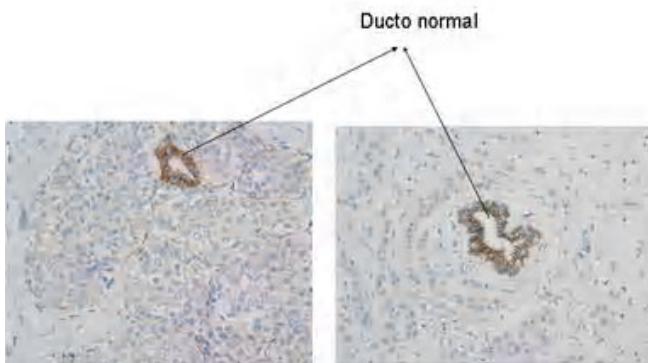
É um factor de prognóstico (as que têm sobre-expressão do HER2 têm pior prognóstico).

A outra vantagem de se pesquisar é porque há um tratamento específico. Esta molécula HER2 é um alvo terapêutico para o tratamento com anticorpos monoclonais (trastuzumab) dirigidos contra a sua porção extramembranar. Este atc é feito num ratinho, humanizado, que se vai ligar só a células que têm amplificação do HER2; as células normais não são afectadas (porque têm uma quantidade de HER2 mínima). Ao contrário da quimioterapia, este tratamento é selectivo e não tem tantos efeitos adversos (queda de cabelo, por exemplo). O principal efeito lateral é a cardiotoxicidade (porque o miocárdio tem uma maior quantidade de HER2 do que as outras células) que ocorre em 20-25% das doentes. Um tratamento completo custa 100 000 dólares.



O estudo da caderina-E mostrou neste caso uma coloração imuno-histoquímica normal com localização membranar (Figura 16). Compare com o aspecto observado em duas

das lesões documentadas na [Figura 17](#). Qual a diferença de patogenia entre estes dois tipos de cancro?



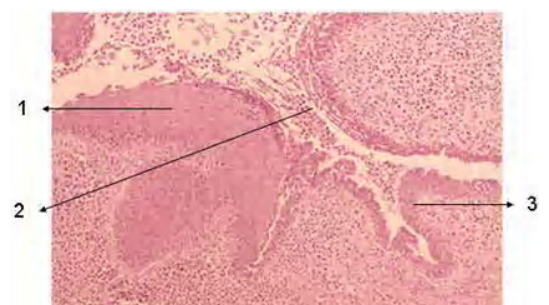
Carcinoma lobular invasivo (direita) e carcinoma lobular *in situ* (esquerda). Ambos não têm caderina-E mas se fossem ductais, como no caso anterior, teriam.

Isso explica a patogenia diferente: o carcinoma ductal invasivo mantém a caderina-E e por isso tende a formar

aquelas estruturas glandulares enquanto que, o carcinoma lobular invasivo, por possuir alterações no gene da caderina-E (por exemplo por mutação somática), tem uma evolução diferente. Desde a fase *in situ* que este carcinoma já perdeu a caderina-E.

Caso 2

Mulher de 36 anos, com nódulo sub-areolar, com episódios recorrentes de fistulização e formação de abscesso. Não está em período de lactação. A [Figura 18](#) documenta o aspecto clínico e a [Figura 19](#) o aspecto microscópico da lesão. Baseado nestes aspectos, pensa tratar-se de doença inflamatória, degenerativa ou neoplásica? Qual a hipótese diagnóstica mais provável? Identifique os elementos assinalados na [Figura 19](#) e relacione com a patogénese da lesão documentada.



Inflamatória (rubor, tumor, calor, dor)

Se ela estivesse em lactação, o diagnóstico era mastite aguda da lactação (por *Staphylococcus*).

- 1- metaplasia pavimentosa
- 2- células inflamatórias (PMN neutrófilos)
- 3- epitélio normal

Tanto o aspecto clínico como o histológico levam ao diagnóstico de doença inflamatória. Na fig. 19 observam-se aspectos característicos de um tipo especial de mastite da

mama que se chama abcesso recidivante subareolar cuja patogenia é a metaplasia pavimentosa que obstrui o ducto. Depois o ducto infecta e forma-se um abcesso que faz uma fistula na pele por onde vai drenar. Depois cicatriza mas como a mulher mantém a metaplasia, o ducto volta a obstruir.

Pode ser tão grave, que pode obrigar a mastectomia uma vez que a mama fica deformada com as cicatrizes. Logo que se faz o diagnóstico, o tratamento é cirúrgico: tira-se aquele ducto com a metaplasia para evitar que ele recidive.

Todos os próximos casos são inflamações.

Nas Figuras seguintes (20 a 24) observam-se lesões mamárias que pertencem ao mesmo grupo da lesão do Caso 2. Compare com as imagens da doente que discutimos e aponte quais as semelhanças e diferenças de cada uma em relação ao caso. Proponha uma hipótese diagnóstica para cada uma delas e uma provável causa.

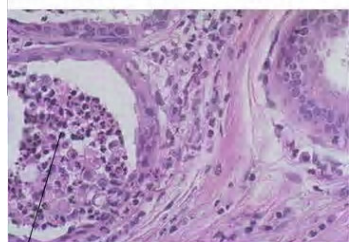


Identifique os elementos assinalados na [Figura 20](#). Quais as semelhanças e diferenças da lesão do Caso 2, hipótese diagnóstica e provável causa?

1 – polimorfonucleares (mastite aguda)

Na clínica, qual a diferença em relação à numero 1? A mastite não é sub-areolar. Neste caso corresponde à área vermelha do lado esquerdo de localização difusa. Aqui não há metaplasia pavimentosa.

Isto é uma mastite da lactação.



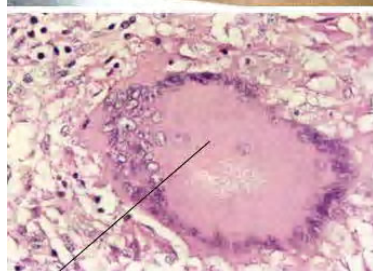
1



Identifique os elementos assinalados na [Figura 21](#). Quais as semelhanças e diferenças da lesão do Caso 2, hipótese diagnóstica e provável causa?

1 – célula gigante multinucleada

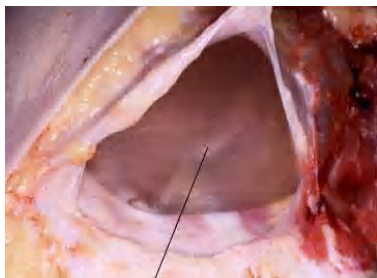
Aparece na inflamação crónica granulomatosa. Então isto é uma mastite crónica granulomatosa. A causa mais comum é, além de corpo estranho, tuberculose.



1

Não dá quadro inflamatório agudo (calor, rubor) mas dá uma massa palpável (que pode ser confundida com um tumor).

Identifique os elementos assinalados na [Figura 22](#). Quais as semelhanças e diferenças da lesão do Caso 2, hipótese diagnóstica e provável causa?



1

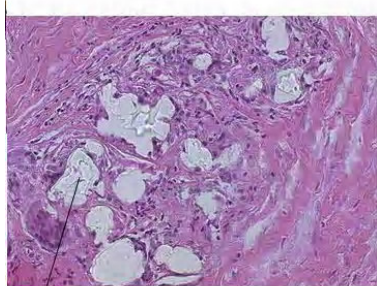
1- pseudo-cápsula fibrosa

2- cristais de silicone

A causa é a ruptura de uma prótese de silicone.

Vê-se uma reação granulomatosa de corpo estranho (silicone).

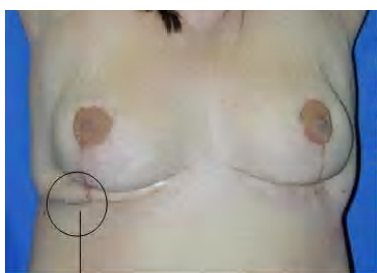
Era mais comum antigamente, agora é mais difícil a ruptura das próteses de silicone.



2

Também não tem sinais inflamatórios agudos.

Identifique os elementos assinalados na [Figura 23](#). Quais as semelhanças e diferenças da lesão do Caso 2, hipótese diagnóstica e provável causa?



1

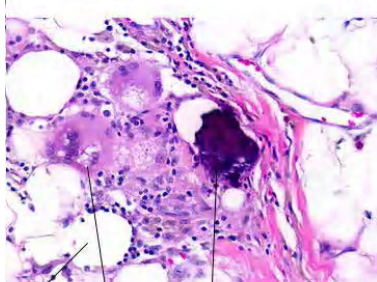
Vê-se um nódulo na área de retração.

1 – cicatriz de mamoplastia redutora

2 – tecido adiposo

3 – célula gigante multinucleada com lípidos

4 – calcificação



2

3

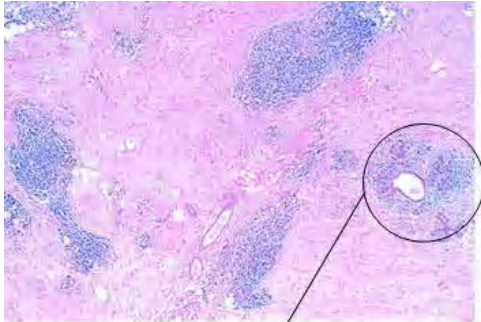
4

É uma mastite, citosteatonecrose (nome mais correcto), ou necrose do tecido adiposo da mama, ou necrose gorda.

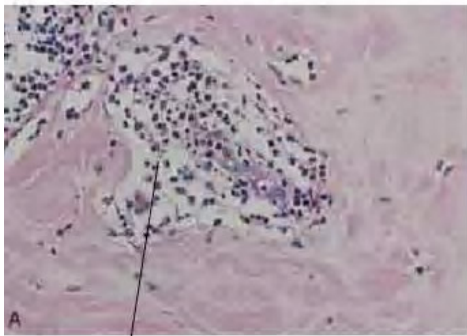
A causa é traumatismo (que neste caso é cirúrgico mas pode ser uma pancada ou pode ser tão subtil como o cinto de segurança).

A importância desta lesão é que dá uma retração da pele e

uma imagem na mamografia idênticas ao que acontece no cancro. Muitas vezes a senhora pode ter um nódulo e pensamos que é cancro e é simplesmente uma citoesteatonecrose (claro que tem que tirar o nódulo para termos a certeza).



1



2

**Identifique os elementos assinalados na [Figura 24](#).
Quais as semelhanças e diferenças da lesão do Caso 2, hipótese diagnóstica e provável causa?**

- 1 – lóbulo
- 2 – linfócitos no interior do lóbulo

Lobulite linfocítica.

A importância desta doença é que é uma doença auto-imune que pode estar associada a diabetes (neste caso chamar-se-ia mastopatia diabética).

Não tem sinais inflamatórios e forma um pseudo-tumor.

**Acabamos então mais uma aula...
Esperamos que esteja tudo o mais claro possível☺
Beijinhos para o pessoal...**

**Mariana Dias
Mariana Torres**