

ASPECTOS GERAIS DOS ADENOCARCINOMAS DE MAMA, ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA COM DESCRIÇÃO DOS PRINCIPAIS TIPOS

General Aspects of Breast Carcinomas, Staging and
Histopathological Classification, with Description of
the Main Patterns.

Autores: Ana Lucia Amaral Eisenberg* e Sérgio Koifman**.

Resumo

O câncer de mama é o câncer de maior incidência entre as mulheres e o que apresenta a maior taxa de mortalidade no Brasil. Ele se localiza mais freqüentemente no quadrante superior externo da mama e em cerca de 13% é multicêntrico, o que é mais comum entre os carcinomas lobulares e entre as mulheres que têm história familiar. Apesar da palpação ser o método mais simples para o diagnóstico, somente cerca de 60% dos cânceres detectados por mamografia são palpáveis. O exame anatomopatológico é imprescindível para o diagnóstico do tumor primário e das metástases e para a classificação e o estadiamento. Os tumores malignos próprios da mama, isto é, os adenocarcinomas, são divididos em *in situ* e invasores e estes dois subgrupos, por sua vez, são divididos em ductais e lobulares. Cada um destes subgrupos tem seus subtipos, cada qual com suas características histopatológicas próprias que influenciam o comportamento clínico. Dentre os carcinomas ductais *in situ*, chama atenção o tipo comedocarcinoma que pode atingir grandes dimensões e se tornar palpável. Estes tumores são de alto grau nuclear e podem se tornar invasores precocemente. O carcinoma ductal infiltrante (CDI) clássico, além de ser o tipo de tumor maligno mais comum da mama, é também o de pior prognóstico, principalmente aqueles de alto grau histológico. O carcinoma lobular infiltrante é o segundo tipo mais freqüente, tendo um prognóstico um pouco melhor que o CDI.

Palavras chave: câncer de mama; estadiamento; classificação anatomopatológica, histopatologia

*Médica Patologista; Mestre em Epidemiologia Geral. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital do Câncer, Instituto Nacional de Câncer, Praça Cruz Vermelha nº 23, Centro, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 20230-310, Brasil.

**Médico; Doutor em Medicina Preventiva. Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Leopoldo Bulhões nº 1480, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 21041-210, Brasil.

Abstract

Breast cancer is not only the most common malignancy but also the one showing the worst mortality rate in Brazilian women. Multicentricity occurs in about 13% of the cases and is more common in women with a positive family history and in those with lobular carcinoma. In spite of the fact that breast palpation is easy and simple for diagnosing, only about 60% of mammography-positive tumours are palpable. Anatomopathological analysis is indispensable for making a diagnosis of the primary tumour and the metastases, and for classification and staging. The breast adenocarcinomas are classified as in situ and invasives. These two are then subdivided as ductal and lobular, each one of them having its own subtypes, due to histopathological characteristics which influence the clinical course. Among the ductal carcinoma in situ, comedocarcinomas can reach big sizes and become palpable. These tumours are of high nuclear grade and can be invasive early. Classic invasive ductal carcinoma (IDC), the most common malignancy of the breast, shows the worst prognostic rate, mainly those with higher histological grade. The IDC is followed in frequency by invasive lobular carcinoma, which prognosis is a little better than IDC.

Key words: breast cancer; staging; anatomopathological classification; histopathology.

I. Generalidades

O câncer de mama é, atualmente, o tumor mais freqüente da mulher brasileira e também o que apresenta a maior taxa de mortalidade no sexo feminino ⁽¹⁾. Segundo o Ministério da Saúde, para o ano 2000, no Brasil, são esperados cerca de 30.000 casos novos de câncer de mama, correspondendo a aproximadamente 20% do total de câncer no sexo feminino e 10% do total de câncer em ambos os sexos. Ainda, segundo a mesma fonte, em 2000 ocorrerão cerca de 8.500 óbitos por câncer de mama, correspondendo a aproximadamente 16% dos óbitos por câncer no sexo feminino e a 7,0% dos óbitos por câncer na população geral (1ª causa de morte por câncer em mulheres e 3ª na população brasileira) ⁽¹⁾.

Cerca de 50% dos cânceres de mama se localizam no quadrante superior externo (QSE), 15% no quadrante superior interno (QSI), 10% no quadrante inferior externo (QIE), 5% no quadrante inferior interno (QII), 17% na região central e 3% são difusos, comprometendo toda a mama. Vários estudos têm documentado que o câncer de mama unilateral, é ligeiramente mais freqüente na mama esquerda, existindo um excesso de risco de 13% para esta mama. Encontra-se multicentricidade em cerca de 13% dos casos, sendo esta mais comum entre os carcinomas lobulares infiltrantes (CLI). O acometimento bilateral é encontrado cinco a sete vezes mais em mulheres com história familiar de câncer de mama do que na população geral e é mais freqüente nos carcinomas lobulares *in situ* (CLIS) (25 a 50%) ⁽²⁾.

No serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer (HC) / Instituto Nacional de Câncer (INCA) (Rio de Janeiro, Brasil), foram diagnosticados, num período de 2 anos (1997-1998), 1.247 pacientes com carcinoma ductal infiltrante (CDI) de mama e a sub-localização destes foi a que se segue: 39% no QSE, 13% no QSI, 8% no QIE, 7% no QII, 7% na região central e 26% eram difusos ou comprometiam mais do que uma região da mama (dados não publicados). Quando se compara estes dados com os da literatura descritos acima, observa-se um excesso de CDI de localização difusa (26% *vs.* 3%), que provavelmente é decorrente do grande tamanho dos tumores, observado em países em desenvolvimento, como o Brasil. De encontro com esta observação, Eisenberg (1996) em seu trabalho com 306 CDI, também desenvolvido no HC/INCA, encontrou uma média de 4,2 cm e uma mediana de 4,0 cm para o tamanho dos tumores ⁽³⁾. Neste mesmo estudo os lados direito e esquerdo da mama foram afetados igualmente, multicentricidade estava presente em 22% dos tumores e bilateralidade foi encontrada em 2,3% (7 de 301 pacientes) ⁽³⁾.

A palpação é o método mais simples de diagnóstico para o câncer de mama, porém, somente 60% dos tumores detectados por mamografia são palpáveis. A impressão clínica está incorreta em cerca de 15% dos casos diagnosticados como benignos (falsos negativos) e em cerca de 10% dos diagnosticados como malignos (falsos positivos). A avaliação clínica dos linfonodos

também está sujeita a erros. Em pacientes com tumor palpável, os nódulos clinicamente negativos são positivos na microscopia em cerca de 40% dos casos (falsos negativos). Os nódulos clinicamente positivos estão livres de metástases microscopicamente em cerca de 15% dos casos (falsos positivos). O erro geral na palpação axilar é de cerca de 30% ⁽²⁾.

Um dos métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico do câncer de mama é a citologia que pode ser feita em material obtido através da aspiração do tumor (punção aspirativa por agulha fina - PAAF) ou de material de secreção do mamilo. A citologia do material de secreção do mamilo tem pouco valor diagnóstico pois apresenta muitos falsos positivos. Na PAAF a sensibilidade é de cerca de 87% e a especificidade é de quase 100%; o valor preditivo positivo está em torno de 100% e o valor preditivo negativo fica entre 60 e 90%. Na citologia, a maioria das lesões benignas erroneamente diagnosticadas como malignas, pertencem ao grupo das doenças fibrocísticas com marcada proliferação epitelial. O diagnóstico diferencial deve ser feito entre hiperplasia ductal atípica e o carcinoma intra-ductal, através de critérios citológico e arquitetural. Através da PAAF, nem sempre é possível se fazer a distinção entre lesão invasora e *in situ* ^(2, 4).

Em exames de congelação, que é o exame microscópico realizado durante o ato cirúrgico, o falso positivo é praticamente zero e o falso negativo menor que 1%. A taxa de diagnósticos adiados fica em torno de 5%. Os maiores problemas nos exames de congelação são devidos às lesões papilíferas proliferativas ⁽²⁾.

Segundo Rosai (1996) ⁽²⁾, algumas regras básicas devem ser seguidas para os exames de congelação:

- (a) os tumores palpáveis com mais de 1 cm de diâmetro devem ser congelados; parte dele deve ser separada para parafina (exame para o diagnóstico definitivo) e outra parte para realização de receptores hormonais;
- (b) os tumores não palpáveis, identificados por mamografia e com menos de 1 cm de diâmetro, não devem ser congelados e todo o tumor deve ser enviado para parafina. Os receptores hormonais devem ser processados se o tumor for invasor;
- (c) não se deve fazer congelação em tecido mamário cuja mamografia só evidenciou calcificações suspeitas e não um tumor palpável.

A biopsia do tumor a céu aberto é o meio pelo qual se obtém o material para o diagnóstico definitivo do

câncer de mama. O material pode ser processado através do exame de congelação e depois ser enviado para a parafina ou pode ser encaminhado diretamente para a parafina ⁽²⁾.

II. Classificação TNM

As classificações para estadiamento clínico e patológico do câncer de mama propostas pela AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) e UICC (União Internacional Contra o Câncer) são as classificações TNM (clínica) e pTNM (realizada pelo patologista e só aplicável aos tumores que foram histologicamente confirmados como carcinomas) ⁽⁵⁾. A sub-localização anatômica na mama (os tumores podem estar localizados em qualquer local dentro da mama) deve ser registrada, mas não é considerada na classificação ⁽⁵⁾. A TNM clínica é menos precisa que a pTNM, pois existe uma tendência a superestimar o tamanho do tumor primário na classificação clínica ^(6,7). Em casos de multicentricidade utiliza-se o diâmetro do maior tumor ⁽⁵⁻⁷⁾. Em casos de tumores bilaterais, a classificação é independente (são considerados dois tumores) ⁽⁵⁻⁷⁾. Em casos de doença de Paget do mamilo, o tumor é classificado de acordo com seu tamanho ⁽⁵⁻⁷⁾.

T: Tumor (maior diâmetro do tumor primário) - TNM clínica; pTNM

- Tx - tumor primário não pode ser avaliado
- T0 - nenhuma evidência de tumor primário
- TIS - carcinoma *in situ* ou doença de Paget do mamilo sem tumor subjacente
- T1 - 2 cm ou menos
 - T1 mic - microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão
 - T1a - > 0,1 cm até 0,5 cm
 - T1b - > 0,5 até 1 cm
 - T1c - > 1,0 até 2 cm
- T2 - > 2,0 até 5,0 cm
- T3 - > 5,0 cm
- T4 - qualquer tamanho de tumor com extensão direta para parede torácica ou pele
 - T4a - extensão à parede torácica
 - T4b - edema, ulceração da pele ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama
 - T4c = T4a + T4b
 - T4d - carcinoma inflamatório

N: Linfonodos Regionais (Axilares) - TNM clínica

- Nx - linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 - ausência de metástases para os linfonodos regionais
- N1 - metástases para linfonodos regionais ipsilaterais móveis
- N2 - metástases para linfonodos regionais ipsilaterais fixos (linfonodos fixos uns aos outros ou fixos a outras estruturas)
- N3 - metástases para linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral

M: Metástases à Distância

- Mx - metástases não podem ser avaliadas
- M0 - não existem metástases
- M1 - presença de metástases à distância (inclui metástases para linfonodos supraclaviculares).

A classificação histopatológica do tumor primário requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção. Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem. As categorias pT correspondem às categorias T. Ao se classificar a categoria pT, o tamanho do tumor é a medida do componente invasivo. Se há um grande componente *in situ*, e um pequeno componente invasor, o tumor é codificado de acordo com o tamanho do componente invasor ⁽⁵⁾.

A classificação pTNM dos linfonodos regionais (axilares) requer a ressecção e exame histopatológico de pelo menos linfonodos do nível 1 (6 linfonodos ou mais) ⁽⁵⁻⁷⁾:

- pNx - linfonodos regionais não podem ser avaliados
- pN0 - ausência de metástases para os linfonodos regionais
- pN1 - metástases para linfonodos regionais ipsilaterais móveis
 - pN1a - somente micro metástases (nenhuma maior que 0,2 cm)
 - pN1b - qualquer metástase maior que 0,2 cm
 - pN1bi - metástases para 1 a 3 linfonodos (de 0,2 a 2 cm)

- pN1bii - metástases para 4 ou mais linfonodos (de 0,2 a 2 cm)
- pN1biii - extensão além da cápsula dos linfonodos (linfonodos com menos de 2 cm)
- pN1biv - metástases maiores que 2 cm

- pN2 - metástases para linfonodos regionais ipsilaterais fixos (linfonodos fixos uns aos outros ou fixos a outras estruturas)
- pN3 - metástases para linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral

Estadiamento Clínico

Estádio 0	TIS	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N2	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Estádio IIIB	T4	qqN	M0
	qq T	N3	M0
Estádio IV	qq T	qqN	M1

qq: qualquer

III. Classificação dos Tumores Malignos de Mama

Os tumores malignos de mama são muitas vezes tratados na literatura como uma doença única mas são, na realidade, várias doenças diferentes dependendo do tipo histológico, pois cada tumor tem suas características clínicas e histológicas próprias. Os tumores malignos de mama podem ser classificados, primeiramente, em dois grandes grupos: os tumores malignos de origem epitelial e os não epiteliais. Os tumores de origem epitelial são, ainda, subdivididos em tumores epiteliais próprios da mama (adenocarcinomas próprios da mama) e em tumores epiteliais do tipo glândula salivar (que também são adenocarcinomas). Obviamente, os adenocarcinomas próprios da

mama são os mais numerosos ⁽²⁾. Os tumores epiteliais do tipo glândula salivar são tumores raros na mama e em nada se diferenciam, histologicamente, daqueles localizados nas glândulas salivares e, na maioria das vezes têm um melhor prognóstico ⁽²⁾.

Dentre os tumores não epiteliais se destaca o tumor filóides maligno (ou cistossarcoma filóides maligno) que é uma neoplasia própria do estroma mamário, constituída por tecido conjuntivo celular e elementos epiteliais. A variante maligna é diferenciada da benigna pela celularidade do estroma, atividade mitótica e características microscópicas dos bordos tumorais. É um tumor raro ⁽⁵⁾. Os demais tumores não epiteliais são, também, muito raros na mama e são, em tudo, semelhantes aos seus homônimos de outras localizações ⁽²⁾.

Os adenocarcinomas (ou carcinomas) de mama são divididos em *in situ* e invasores, de acordo com a ausência ou presença de invasão do estroma, respectivamente. Tanto os carcinomas *in situ* quanto os invasores são divididos em dois grandes grupos: ductais e lobulares. Cada um desses dois grupos tem seus subtipos ⁽²⁾ como pode ser observado abaixo.

Classificação dos tumores malignos de mama (resumo):

A. Tumores epiteliais próprios da mama – (adenocarcinomas)

1. Carcinoma *in situ*

1.1. Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou carcinoma *intra-ductal*: 1.1.1. tipo comedocarcinoma; 1.1.2. carcinoma papilífero *in situ* e *intra-cístico*; 1.1.3. tipo cribriforme; 1.1.4. tipo micropapilífero; 1.1.5. tipo sólido; 1.1.6. tipo clinging; 1.1.7. tipo hipersecretor cístico; 1.1.8. com células em anel de sinete; 1.1.9. apócrino; 1.1.10. com diferenciação neuro-endócrina; 1.1.11. formas combinadas

1.2. Carcinoma lobular *in situ* (CLIS) ou carcinoma *intra-lobular*

2. Carcinoma invasor

2.1. Carcinoma ductal infiltrante ou carcinoma ductal invasor (CDI)

a) variantes citoarquiteturais: 2.1.1. CDI clássico; 2.1.2. carcinoma tubular; 2.1.3. carcinoma cribriforme invasor; 2.1.4. carcinoma mucinoso; 2.1.5. carcinoma

medular; 2.1.6. carcinoma papilífero invasor; 2.1.7. carcinoma apócrino; 2.1.8. carcinoma (secretor) juvenil; 2.1.9. carcinoma com diferenciação neuro-endócrina; 2.1.10. carcinoma metaplásico; 2.1.11. carcinoma epidermóide

b) variantes relacionadas à disseminação: 2.1.12. carcinoma inflamatório; 2.1.13. doença de Paget do mamilo

2.2. Carcinoma lobular infiltrante ou carcinoma lobular invasor (CLI): 2.2.1. tipo clássico; 2.2.2. carcinoma histiocitóide; 2.2.3. carcinoma com células em anel de sinete; 2.2.4. outros tipos

2.3. Carcinoma misto - CDI + CLI

2.4. Carcinoma indeterminado, não classificado, indiferenciado

B. Tumores epiteliais do tipo glândula salivar, malignos – (adenocarcinomas): 1. carcinoma adenóide-cístico; 2. carcinoma muco-epidermóide; 3. carcinoma apócrino; 4. mioepitelioma maligno

C. Tumores não epiteliais

1. Tumores do estroma mamário: 1.1. tumor filóides maligno (cistossarcoma filóides maligno); 1.2. tumores vasculares (angiossarcomas); 1.3. sarcoma estromal (qualquer sarcoma pode ocorrer na mama)

2. Outros: 2.1. tumores de origem linfóide (linfomas); 2.2. tumores metastáticos

1. Carcinoma *in situ*

1.1. Carcinoma ductal *in situ*

Os CDIS se iniciam na unidade lobular dos ductos terminais, isto é, no sistema ductal. O crescimento celular está confinado aos ductos. Geralmente são lesões não palpáveis e, na maioria das vezes, encontradas em mamografias ou são achados acidentais em biopsias realizadas por outras causas. O diagnóstico diferencial do CDIS deve ser feito principalmente com hiperplasia intraductal (epitiose ou papilomatose) e a adenose ⁽⁶⁾. Cerca de 50% dos CDIS são dos tipos micropapilífero, sólido e cribriforme ⁽⁶⁾. Nos CDIS, muito mais importante do que a subclassificação é a graduação nuclear, isto é, o grau de pleomorfismo nuclear ⁽⁴⁾.

A incidência do CDIS está aumentando com o aumento do uso de mamografias (utilizadas no

rastreamento do câncer de mama). De acordo com os dados do *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), o CDIS foi responsável, em 1992, por 12,5% do total de cânceres de mama diagnosticados, comparativamente com 2,8% em 1973 e 3,2% em 1980. Durante este período de 20 anos (73-92), a taxa de incidência ajustada por idade aumentou 587%. Para o CDI o aumento da taxa de incidência, durante este mesmo período, foi de 34,3%⁽⁴⁾.

As principais características dos tipos histológicos mais frequentes são descritas a seguir.

1.1.1. Os CDIS tipo comedocarcinoma podem atingir um tamanho relativamente grande e tornarem-se palpáveis (28% são maiores do que 5 cm). Mais da metade estão localizados na região central da mama e menos que 20% são invasores. A multicentricidade é encontrada em cerca de 33% dos casos e cerca de 10% são bilaterais. Histologicamente são constituídos por células tumorais grandes, pleomórficas e hiper cromáticas de crescimento sólido ocupando os ductos, exibindo numerosas figuras de mitoses, em meio a tecido conjuntivo escasso. Necrose está quase sempre presente e é um importante sinal diagnóstico (necrose central extensa ou de células individuais) (Figura 1). Os ductos com necrose são maiores que aqueles sem necrose e podem apresentar calcificação distrófica. Geralmente não existem células mioepiteliais no tumor, mas sua presença não invalida o diagnóstico. O estroma em torno dos ductos pode mostrar fibrose concêntrica com infiltrado inflamatório mononuclear de leve a moderado. São tumores que geralmente exibem um alto grau nuclear (grau III), são receptores hormonais negativos (somente 20% são receptores hormonais positivos), aneuplóides, *C-erbB2* positivos e o p53 está quase sempre positivo. Pode existir doença de Paget associada. A descarga papilar é rara. Deve-se sempre procurar intensamente invasão do estroma, principalmente naqueles CDIS extensos. Mesmo que nenhuma invasão definitiva do estroma seja encontrada, esta possibilidade sempre existe nos comedocarcinomas e isto explica a existência de metástases para linfonodos axilares em tumores onde não foram detectados focos de invasão. Focos ocultos de invasão são encontrados em cerca de 21% dos casos. A progressão para CDI é mais rápida do que nos outros tipos de CDIS^(2, 4, 6).

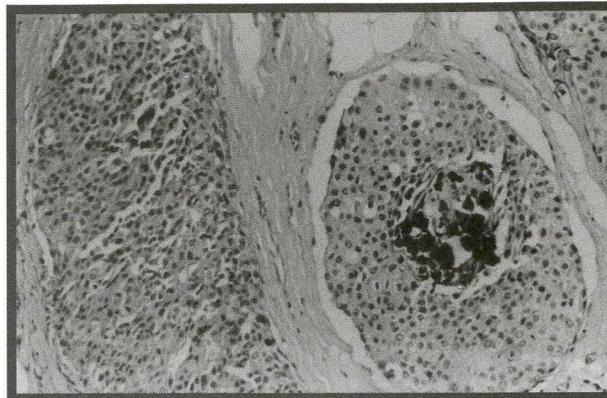


Figura 1: (Hematoxilina-eosina, 100X) – Carcinoma ductal in situ, tipo comedocarcinoma – ninhos epiteliais sólidos com necrose central, constituídos por células tumorais grandes e pleomórficas, com núcleos hiper cromáticos e exibindo alto índice mitótico.

1.1.2. Os CDIS tipo papilífero se iniciam em grandes ductos e correspondem a uma pequena percentagem dos tumores de mama. Geralmente formam uma massa bem circunscrita ou podem ramificar para dentro de vários ductos para envolver todo o segmento da mama. A variante papilífera intra-cística forma um nódulo mural dentro de um espaço cístico grande que é um ducto dilatado. Deve-se adotar precaução com este tipo de tumor, pois a grande maioria das lesões papilíferas de mama são benignas e, geralmente, os carcinomas papilíferos são tumores de mulheres de idade avançada. São tumores grandes (maiores que os papilomas benignos), existindo uma uniformidade tanto no tamanho como na forma das células epiteliais. Apenas um tipo de célula está presente (não existem células mioepiteliais), podendo-se observar hiper cromasia nuclear, razão núcleo-citoplasmática alta e alta atividade mitótica. O estroma está ausente ou é escasso, não existindo metaplasia apócrina. Pode ser observada, ainda, a presença de padrões trabecular e cribriforme^(2, 6).

1.1.3. e 1.1.4. Os CDIS tipo micropapilífero e tipo cribriforme são tumores bem diferenciados ou grau I, de baixo grau nuclear, constituídos pela proliferação monótona de células epiteliais pequenas e uniformes, com núcleo central e redondo e com relação núcleo-citoplasmática aumentada; estes tumores não estão associados à necrose. Geralmente, são tumores receptores hormonais positivos^(2, 6).

1.1.5. Os CDIS tipo sólido são tumores bem circunscritos, constituídos por um único tipo de célula com considerável pleomorfismo e atividade mitótica aumentada; o núcleo é hipercromático e o nucléolo conspícuo; observa-se freqüentemente a presença de necrose de coagulação ⁽⁶⁾.

1.1.6. Evolução do CDIS – Se o CDIS não for tratado vai, invariavelmente, progredir para carcinoma invasor com aspecto morfológico semelhante à lesão intraductal. Esta é uma simplificação grosseira e imprecisa de uma situação muito complexa. Abaixo, são apresentados alguns fatos razoavelmente já estabelecidos na literatura, segundo Rosai (1996) ⁽²⁾:

- 1) *a transformação para carcinoma invasor não ocorre em todos os casos;*
- 2) *quando esta transformação ocorre, o processo geralmente envolve períodos de anos, ou mesmo décadas;*
- 3) *existe uma diferença substancial na freqüência com a qual este fenômeno ocorre, dependendo do tipo do CDIS: é alta para os comedocarcinomas e baixa para os outros tipos. Isto é, o risco de desenvolver um carcinoma invasor é diretamente proporcional ao grau nuclear (citológico) do tumor;*
- 4) *existe uma relação definitiva entre o tipo microscópico do CDIS e o componente invasor (mais do que para o CLIS), mas exceções podem ocorrer;*
- 5) *nem todos os carcinomas invasores seguem esta seqüência. Alguns, talvez a maioria, têm um estágio intra-ductal muito curto e tornase invasor antes de ser detectado por qualquer técnica.*

A maioria dos dados nos quais estas conclusões foram baseadas, derivam de estudos retrospectivos onde o CDIS foi tratado apenas por biópsia ⁽²⁾. Na série de Page et al., (1982), por exemplo, 7 de 25 pacientes com CDIS do tipo não comedocarcinoma, seguidos por mais que três anos, desenvolveram carcinoma invasor de mama homolateral ⁽⁸⁾. Quando mastectomia foi feita dentro de 6 meses após a identificação do CDIS por biópsia, a freqüência de carcinoma invasor nas espécimes de mastectomia foi de 6% e 18% em duas séries na literatura ^(9, 10). Carcinoma ductal in situ residual foi encontrado em 60% das espécimes, com

um quadrante diferente sendo envolvido em 33% deles ⁽⁹⁾.

1.1.7. O tratamento do CDIS varia muito, mas a mastectomia cura, geralmente, a totalidade dos casos. Com excisão local ampla e irradiação, a taxa de recidiva local é de cerca de 30%. A probabilidade de multicentricidade e microinvasão oculta, assim como a extensão e o grau histológico do tumor, devem ser levados em conta na hora da decisão terapêutica. Alguns autores recomendam esvaziamento axilar nos CDIS tipo comedocarcinoma, mas, CDIS removidos com margens cirúrgicas livres e com grau histológico baixo, podem prescindir de dissecação dos linfonodos axilares ⁽⁹⁾.

1.2. Carcinoma lobular *in situ*

O CLIS geralmente é um achado acidental nas mamas removidas por outras causas, pois na maioria das vezes não formam massa palpável. Corresponde de 1 a 6% dos tumores mamários e de 30 a 50% dos carcinomas não invasores. Setenta por cento dos casos são tumores multicêntricos e 30 a 40% são tumores bilaterais (esta percentagem varia de acordo com as diferentes séries, e depende se é realizada ou não biópsia da mama contralateral). A maioria dos CLIS é encontrada em mulheres entre 44 e 54 anos de idade. O CLIS inicia-se a partir de ductos terminais em mamas atroficas pós-menopausa ou do complexo lobular do ducto terminal em mulheres pré-menopausadas. As células neoplásicas substituem o epitélio normal dos ductos intra-lobulares e acinares. Os lóbulos se apresentam distendidos e completamente ou parcialmente preenchidos por células relativamente uniformes, redondas, pequenas ou médias, com núcleo redondo e normocromático (ou somente levemente hipercromático). A falta de coesão é uma das características das células neoplásicas do CLIS. Em geral, atipia, pleomorfismo, atividade mitótica e necrose são mínimos ou ausentes. O citoplasma destas células é escasso, mas pode apresentar vacúolos intracitoplasmáticos, que coram para mucina intracelular com mucicarmine ou PAS Alcian blue; podem, ainda, formar células em anel de sinete. Estas células com vacúolos de mucina são incomuns em células de CDI ou CDIS e estão quase sempre ausentes em lesões hiperplásicas do epitélio lobular e ductal, sendo sua presença muito importante para o diagnóstico (é um critério importante mas não necessário). O CLIS pode envolver ductulos terminais ou intra-lobulares ou extralobulares, assim

como ácinos dentro dos lóbulos. Podem ocorrer alterações nos ductos contíguos, semelhantes à doença de Paget em ductos maiores (lactíferos), mas ainda não foi relatado nenhum caso de doença de Paget do mamilo associada ao CLIS. O CLIS pode ser encontrado associado com fibroadenomas, adenose esclerosante, papiloma intra-ductal e lesão esclerosante radial. Raramente é vista calcificação. O diagnóstico diferencial deve ser feito com lesões proliferativas, hiperplasia pseudolactacional semelhante à gravidez, hiperplasia mioepitelial, alteração de células claras, hiperplasia lobular atípica e adenose florida ^(2, 4, 6).

1.2.1. Evolução dos CLIS - Um dos aspectos mais controversos da patologia mamária é a natureza do CLIS, principalmente com respeito à probabilidade do desenvolvimento do carcinoma invasor seguindo uma biopsia com diagnóstico de CLIS sem terapia adicional. A maioria dos trabalhos apresentados na literatura, segundo Rosai (1996)⁽²⁾, concorda que:

- 1) *cerca de 20 a 30% das mulheres com CLIS vão desenvolver carcinoma invasor (um risco de 8 a 10 vezes maior que nos controles);*
- 2) *este risco é maior nos CLIS do que nas hiperplasias lobulares atípicas;*
- 3) *este risco aumentado se aplica a ambas as mamas, mas é maior na mama biopsiada;*
- 4) *o carcinoma invasor pode ser CLI ou CDI;*
- 5) *a quantidade de CLIS ou sua variante morfológica guarda pouca ou nenhuma relação com a magnitude do risco;*
- 6) *se uma paciente com diagnóstico de biopsia de CLIS é examinada periodicamente, sua chance de morrer do carcinoma de mama é mínima;*
- 7) *mastectomia simples deve sempre ser considerada se existir uma história familiar forte de câncer de mama, ou se existir doença fibrocística extensa, ou ainda, se houver apreensão excessiva por parte da paciente ou quando um seguimento longo não puder ser assegurado.*

2. Carcinoma invasor

Basicamente, os carcinomas invasores são colocados em duas categorias: carcinoma ductal infiltrante (CDI) e carcinoma lobular infiltrante (CLI). Também são aceitos os carcinomas mistos (CDI + CLI) e os carcinomas indeterminados ^(2, 11).

2.1. Carcinoma ductal infiltrante

Os CDI são divididos de acordo com dois critérios principais: citoarquitetural (variações morfológicas) e padrão de disseminação ⁽²⁾. As variações morfológicas dos CDI são inumeráveis. Algumas delas são distintas o suficiente para serem reconhecidas como tipos especiais, especialmente quando associadas a um comportamento particular. As outras, que representam de 65 a 80% de todos os casos, são genericamente designados como CDI clássico, ordinário ou não especificado (SOE) ^(2, 6, 9). Estes tumores, na Organização Mundial da Saúde (OMS), são definidos como diagnóstico de exclusão, isto é, aquela lesão que não pode ser classificada como qualquer tipo especial de carcinoma de mama ^(6, 7, 11).

2.1.1. O CDI clássico é o protótipo do carcinoma de mama. É o tipo de tumor geralmente implicado quando os termos “tumor maligno de mama”, “câncer de mama”, “carcinoma de mama” ou “adenocarcinoma de mama” são utilizados sem qualificação posterior ⁽¹¹⁾.

Segundo Tavassoli (1999), o CDI ocorre entre 47% e 75% de todos os carcinomas invasores e esta frequência varia de acordo com os critérios diagnósticos utilizados ⁽¹¹⁾. No HC/INCA, por exemplo, no período de 1990 a 1994, a frequência relativa dos CDI em relação a todas as neoplasias malignas de mama, variou de 83 a 91% (Registro Hospitalar de Câncer (RHC), HC/INCA, 1997, dados não publicados). No estudo de Eisenberg (1996), também realizado no HC/INCA, foi encontrado, após uma ampla revisão de todos os casos por dois patologistas, um total de 306 CDI (80%) entre 382 tumores malignos de mama⁽³⁾.

Os CDI são tumores geralmente sólidos, firmes, pouco circunscritos, com bordos infiltrativos e de consistência arenosa. A superfície de corte é amarelada ou cinza-amarelada, com trabéculas irradiando na gordura adjacente, conferindo ao tumor um aspecto estrelado ou espiculado. Áreas de necrose, hemorragia ou degeneração cística podem ocorrer. Algumas vezes esses tumores podem ser bem delimitados, redondos, lobulados ou multinodulares ⁽¹¹⁾.

Microscopicamente apresentam padrões variados de crescimento, podendo ser difusos ou constituídos por ninhos celulares bem definidos, por cordões de células ou por células individuais. A diferenciação glandular ou tubular pode ser bem desenvolvida, pouco

desenvolvida ou ausente. As células variam em tamanho e forma e são maiores e mais pleomórficas que as células do CLI; os núcleos e nucléolos são, também, mais proeminentes e as mitoses são mais numerosas que no CLI. Baseado na capacidade do tumor de formar túbulos, no grau de pleomorfismo nuclear das células neoplásicas e na atividade mitótica, estes tumores são graduados em bem, moderadamente ou pouco diferenciados (gradação histológica segundo Bloom & Richardson, 1957⁽¹²⁾ e modificada por Elston & Ellis, 1991⁽¹³⁾) (Figura 2). Tumores com alto grau histológico e/ou nuclear apresentam um pior prognóstico⁽³⁾. Focos de metaplasia escamosa, metaplasia apócrina ou alterações de células claras podem ocorrer. A quantidade de estroma é muito variável. Sessenta por cento dos casos apresenta calcificação. Infiltrado inflamatório mononuclear em quantidade variável pode estar presente na interface entre o tumor e o estroma. Raramente se vê inflamação granulomatosa^(2, 6, 11). Infiltração perineural, invasão de vasos sanguíneos e linfáticos estão presentes em 28, 33 e 5% dos casos, respectivamente. A invasão de vasos linfáticos pode ser difícil de ser distinguida de reação tecidual artefactual⁽¹⁴⁾. O CDI clássico pode exibir áreas microscópicas dos outros tipos de CDI ou pode ainda, estar associado ao CLI⁽²⁾. Em uma série de revisão detalhada de 1.000 casos de câncer de mama, um terço dos casos foi caracterizado como CDI com um ou mais aspectos combinados⁽¹⁴⁾. Geralmente, os CDI pouco diferenciados tendem a se originar dos CDIS dos tipos sólido ou comedocarcinoma. Quando o componente intra-ductal é muito extenso, geralmente o tumor tem melhor prognóstico^(2, 6, 7, 11).



Figura 2: (Hematoxilina-eosina, 100X) Carcinoma ductal infiltrante, grau histológico I – células neoplásicas, na maioria das vezes, formando estruturas tubulares bem definidas ou dispostas em pequenos ninhos sólidos; pleomorfismo nuclear leve e baixa atividade mitótica.

Diab e cols em 1999, demonstraram que os CDI são tumores maiores e apresentam mais freqüentemente metástases para linfonodos axilares e um pior prognóstico, quando comparados aos carcinomas tubular e mucinoso⁽¹⁵⁾.

Esses tumores apresentam reatividade para ceratina de baixo peso molecular (principalmente para os tipos 8,18,19) e EMA (sigla em inglês para antígeno de membrana epitelial). Os tumores com metaplasia escamosa podem apresentar reatividade para ceratina de alto peso molecular (tipo epidérmica). Apresentam, ainda, positividade para CEA (sigla em inglês para antígeno cárcino-embrionário), para B72.3 e para BCA-225, na maioria dos casos. Vimentina e GFAP (sigla em inglês para proteína ácida fibrilar glial) podem ser positivos. A proteína S100 é positiva em 10 a 45% dos casos. O HMB45 é positivo em alguns casos⁽²⁾.

Os CDI que são receptores hormonais (RH) (estrogênio e/ou progesterona) positivos, geralmente, têm um melhor prognóstico. A positividade para os RH está altamente associada com a idade da paciente (ocorrendo mais em mulheres pós-menopausa) e inversamente associada com o grau histológico do tumor. Os tumores positivos para RH também respondem melhor à terapia hormonal⁽⁷⁾.

Existem atualmente, na literatura, numerosos estudos sobre marcadores tumorais em carcinomas de mama e sua utilização na avaliação do prognóstico da doença. Os principais marcadores utilizados são: *cerbB-2*, *p21*, *p53*, *c-myc*, *Bcl-2*, *BRCA I*, *BRCA II*, fatores de crescimento, *BrdU*, *catepsina-D*, *MIB-1 (Ki-67)*, *PCNA*, *NDP kinase*, *nm23*, entre outros⁽⁷⁾.

2.1.2. Os carcinomas tubulares quase sempre se originam do CDIS tipo micropapilífero ou cribriforme. Correspondem a menos que 2% de todos os carcinomas de mama. São tumores bem diferenciados que acometem mulheres com 50 anos, em média. São tumores pouco circunscritos e endurecidos e, geralmente, são pequenos (até 1 cm). As células são regulares e dispostas em túbulos bem definidos, constituídos apenas por uma camada de células; as glândulas (túbulos) se arranjam anarquicamente e podem invadir a

gordura adjacente. Nas formas puras de carcinoma tubular, pelo menos 75% do tumor exhibe formação tubular; quando existe menos que 75% de formação tubular, é dito carcinoma misto: CDI com áreas tubulares. Não exibem necrose nem mitoses; o pleomorfismo celular é baixo ^(2, 6, 11).

Segundo Lagios et al. (1980), 56% destes tumores são multicêntricos, 38% são bilaterais, 40% têm história familiar e somente 10% dão metástases para linfonodos axilares ⁽¹⁶⁾. Segundo Mc Divitt et al. (1982), em sua série, somente 4% de 135 pacientes desenvolveram recidiva ou doença metastática com seguimento de 72 meses; a frequência média de metástases para linfonodos axilares foi de cerca de 9% para os carcinomas tubulares puros e raramente estas metástases atingiram mais do que 3 linfonodos e estes, geralmente, eram do nível I; os CDI com áreas tubulares deram metástases em cerca de 29% dos casos ⁽¹⁷⁾. Segundo Diab e cols (1999), a sobrevida de pacientes com carcinoma tubular é similar àquela da população geral (sobrevida livre de doença (SLD) de 94% e sobrevida geral (SG) de 88%, ambas para 5 anos) ⁽¹⁵⁾.

Quando o carcinoma tubular está associado ao CDI clássico e o componente tubular predomina, o prognóstico é pior do que aquele do tubular puro, mas melhor que o do CDI clássico puro ^(2, 6).

2.1.3. As principais características do **carcinoma cribriforme invasor** já foram discutidas anteriormente.

2.1.4. O **carcinoma mucinoso**, também chamado de carcinoma mucóide, colóide ou gelatinoso, geralmente acomete mulheres pós menopausa e representam cerca de 7% dos carcinomas de mulheres com 75 anos ou mais e somente 1% daquelas com menos de 35 anos. As formas puras são raras e correspondem a não mais que 2% dos carcinomas de mama. São tumores bem circunscritos, com superfície de corte gelatinosa exibindo septos delicados. Podem exhibir focos de hemorragia. São constituídos por pequenos ninhos de células tumorais bem diferenciadas, em meio a um mar de mucina (Figura 3). Estes ninhos celulares podem ser sólidos ou exhibir formações

acinares. A mucina é quase toda extracelular, ácida ou neutra. Algumas vezes, o tumor é constituído quase que exclusivamente só de mucina, sendo difícil de se encontrar os ninhos celulares. O componente *in situ* está quase sempre ausente. Cerca de um quarto dos tumores tem aspecto sugestivo de diferenciação endócrina. Cerca de 60% dos tumores são positivos para receptores de estrogênio. As formas puras devem ser diferenciadas das formas mistas, pois têm um melhor prognóstico; (cerca de 60% dos carcinomas de mama pode exhibir áreas de produção de mucina). Estes tumores devem ser diferenciados também do carcinoma com células em anel de sinete, pois estes têm pior prognóstico. As formas puras de carcinoma mucinoso apresentam uma baixa frequência de metástases (2 a 4%) e têm um prognóstico excelente, principalmente se medem menos que 3 cm de diâmetro (ou mesmo se forem menores que 5 cm). A morte devida ao tumor pode ocorrer dentro de 12 anos ou mais após a terapia primária, indicando que há necessidade de um longo tempo de acompanhamento clínico ^(2, 6). Diab e cols. (1999), encontraram uma SLD e uma SG para 5 anos de 90% e 80%, respectivamente, para os carcinomas mucinosos; a SG destes tumores foi similar àquela da população geral ⁽¹⁵⁾. Geralmente o prognóstico é o mesmo, quer o carcinoma mucinoso apresente ou não diferenciação neuro-endócrina. O diagnóstico diferencial é feito principalmente com tumor tipo mucocele ^(2, 6).



Figura 3: (Hematoxilina-eosina, 40X) Carcinoma mucinoso – ninhos de células neoplásicas bem diferenciadas em meio a abundante mucina.

2.1.5. O **carcinoma medular** acomete mulheres com menos de 50 anos (idade média entre 46 e 54 anos). Pelo menos 10% dos carcinomas diagnosticados em mulheres com 35 anos ou menos são carcinomas medulares. Este tumor é mais comum entre as mulheres japonesas do que entre as americanas e também mais comum entre as negras americanas do que entre as brancas^(2, 6). Eles correspondem a 5% a 7% dos tumores de mama nas diferentes séries estudadas^(9, 12, 18, 19). De 3% a 18% dos tumores são bilaterais e não mais de 10% são multicêntricos. São tumores bem circunscritos e confundidos macroscopicamente com tumores benignos, principalmente fibroadenomas. São tumores sólidos, firmes e com superfície de corte homogênea e acinzentada, podendo mostrar pequenos focos de necrose e áreas císticas^(2, 6, 11).

Microscopicamente apresentam um padrão de crescimento difuso, com diferenciação glandular ausente ou mínima. Não existe secreção de mucina nem crescimento intraductal. As células tumorais são pouco diferenciadas, grandes e pleomórficas, exibindo núcleos grandes com nucléolos proeminentes; as mitoses são freqüentes. Os bordos celulares são indistintos dando um aspecto sincicial ao tumor. Pode ocorrer metaplasia de células fusiformes e os tumores podem apresentar células gigantes tumorais bizarras. Os tumores exibem necrose extensa e não mostram calcificação. Existe um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário exuberante principalmente na periferia dos tumores (reação do hospedeiro), que freqüentemente se estende ao tecido mamário adjacente; este infiltrado inflamatório envolve pelo menos 75% da periferia dos tumores e está presente difusamente na substância destes^(2, 6, 11).

São tumores S100 positivos e não coram para ceratina 19. As metástases para linfonodos axilares são comuns, mas geralmente somente poucos linfonodos são acometidos e limitados aos linfonodos de nível I. O prognóstico é bom, principalmente, para tumores com menos que 3 cm^(2, 6). O prognóstico é melhor que o do CDI: segundo Ridolfi et al., (1977), a taxa de sobrevivência de 10 anos é de 84% para o carcinoma medular e 63% para o CDI⁽²⁰⁾.

2.1.6. A maioria dos **carcinomas papilíferos** são neoplasias *in situ* e já foram discutidos anteriormente. São tumores raros, correspondendo a 1 ou 2% dos carcinomas de mama. O prognóstico do carcinoma papilífero invasor é melhor do que o do CDI, mesmo que já exista metástases para linfonodos axilares. Acomete mais mulheres brancas e na pós-menopausa (idade média de 63 a 67 anos). Na maioria das vezes acomete a porção central da mama (50%) e pode apresentar descarga papilar. Os receptores hormonais geralmente são positivos^(2, 6).

Segundo Maibenco e cols. (1999), os tumores malignos de mama com histologia favorável (carcinomas tubular, mucinoso e papilíferos) apresentam uma baixa freqüência de metástases para linfonodos axilares, quando comparados com outros tipos histológicos (3,9% *vs.* 13,9%; $p < 0,001$)⁽²¹⁾.

2.1.7. O **carcinoma apócrino** é um tumor muito raro, correspondendo de 1% a 4% de todos os tumores de mama⁽²⁾. Estes tumores ocorrem, principalmente, em mulheres com idade avançada⁽¹¹⁾. São tumores constituídos por células grandes com abundante citoplasma acidofílico, ligeiramente granular que pode conter grânulos castanho-amarelados ou eosinofílicos que são fortemente PAS positivos. Os núcleos são centrais, vesiculares e os nucléolos proeminentes. Pode ser encontrada diferenciação glandular^(2, 11). O diagnóstico diferencial deve ser feito com tumores benignos, (geralmente alterações apócrinas na mama, é indicativo de benignidade). Dez por cento dos carcinomas podem apresentar diferenciação apócrina, mas esta designação (carcinoma apócrino) deve ser restrita às formas puras^(2, 11).

2.1.8. O **carcinoma juvenil (secretório)** ocorre principalmente em crianças (3 a 15 anos), mas também pode ocorrer em adultos. São tumores bem circunscritos e geralmente pequenos. Hialinização é proeminente, estando geralmente presente na porção central do tumor. Podem ocorrer formações papilíferas e túbulo-alveolares. As células são vacuoladas, algumas vezes exibindo aspecto hipernefróide e quase sempre é observada secreção PAS positiva eosinofílica preenchendo

o lúmen; este material secretório é intra e extracelular. Os nucléolos podem ser proeminentes e as mitoses são raras. O prognóstico é excelente, sendo a sobrevida para 5 anos aproximadamente de 100%. Podem ocorrer recidivas e metástases tardias, porém, a morte devida ao tumor é excepcional^(2, 11).

2.1.9. O grupo dos carcinomas com diferenciação neuro-endócrina inclui os tumores carcinóides. Nenhuma paciente apresenta síndrome carcinóide. Multicentricidade e bilateralidade podem ocorrer. As células tumorais são pequenas e dispostas em ninhos sólidos, separados por tecido fibroso. São comuns as formações em fita e rosetóides, sendo raras as mitoses e podendo exibir componente intraductal. O diagnóstico diferencial deve ser feito com metástases de tumores com diferenciação neuro-endócrina de outras localizações. As células são argirofílicas e não argentáffnicas e à microscopia eletrônica, contêm grânulos eletrôn-densos de vários tipos. A cromogranina é positiva, assim como a sinaptofisina, o NSE (sigla em inglês para enolase neuro-específica) e os hormônios peptídeos. A maioria dos tumores desta categoria é CDI com diferenciação neuro-endócrina. Estes tumores correspondem a 5% de todos os tumores da mama^(2, 11).

2.1.10. Os carcinomas metaplásicos representam menos que 5% dos carcinomas de mama e têm prognóstico incerto⁽²²⁾. Este é um nome genérico para o carcinoma de mama do tipo ductal (geralmente é o CDI clássico) que está associado a um outro componente^(2, 11). Existem 4 subtipos principais:

- a) *Carcinossarcoma ou carcinoma sarcomatóide ou carcinoma com estroma sarcomatoso – são tumores bem circunscritos e o componente não carcinomatoso pode ser o fibrossarcoma, fibrohistiocitoma maligno, condrossarcoma, osteossarcoma, rabiomiossarcoma, angiossarcoma ou uma combinação deles. A transição da área de carcinoma para a área sarcomatosa pode ser gradual ou abrupta. Quando a transição é bem delimitada o tumor é mais comumente denominado carcinossarcoma. A vimentina é positiva na parte sarcomatosa;*
- b) *Carcinoma com componente de células fusiformes – o componente ductal pode ser in situ ou invasor;*

o outro componente pode ser totalmente escamoso ou fusiforme, ou pode ter padrão estoriforme;

- c) *Carcinoma com componente de células gigantes tipo osteoclastos e,*

- d) *Carcinoma com componente de células escamosas.*

Rayson e cols. (1999), encontraram na *Mayo Clinic*, entre 1976 e 1997, 27 pacientes com carcinoma metaplásico, com idade variando de 39 a 90 anos (mediana=59 anos) e o tamanho do tumor variando de 0,5 a 7 cm (mediana=3,4 cm); 87% destes tumores apresentavam metástases para linfonodos axilares; a SLD e a SG para 3 anos foi de 40% e 71%, respectivamente⁽²³⁾.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com tumor filóides e sarcoma primário da mama, principalmente nos dois primeiros. São tumores mais agressivos que o CDI, sendo o carcinosarcoma aquele que apresenta o pior prognóstico. As metástases são mais por via hematogênica do que por via linfática⁽²⁾.

2.1.11. O carcinoma epidermóide e os tumores relacionados são tumores muito raros na mama. Devem ser excluídos desta categoria os tumores originários da pele e aqueles nos quais o componente escamoso é parte do tumor filóides típico. A maioria deve representar casos de metaplasia escamosa dos CDI e devem ser vistos como um tipo especial do carcinoma metaplásico. Existem duas variantes: carcinoma de células escamosas acantolítico e carcinoma adenoescamoso. O prognóstico é semelhante ao do CDI^(2, 6).

2.1.12. No carcinoma inflamatório, toda a mama permanece vermelha, dura e quente, com edema generalizado da pele (quadro clínico semelhante ao de uma mastite). O quadro histológico é de um carcinoma indiferenciado com carcinomatose disseminada nos linfáticos cutâneos. A permeação de linfáticos cutâneos é sinal de prognóstico ruim, independente de ter ou não a neoplasia aparência clínica de carcinoma inflamatório⁽²⁾.

2.1.13. A doença de Paget é uma lesão crostosa do mamilo causada pelo carcinoma de mama. Inicialmente a lesão é eczematóide e no mamilo, havendo posteriormente o comprometimento de toda a auréola e epiderme circunjacentes. Na maioria das vezes existe um

carcinoma subjacente tipo ductal, com ou sem invasão (geralmente o CDI clássico). O prognóstico depende do tumor subjacente e da presença ou ausência de metástases para linfonodos axilares. Microscopicamente são vistas células claras, grandes, com núcleos atípicos, dentro da epiderme, geralmente concentradas ao longo da camada basal, mas também permeando a camada de Malpighi. As células isoladas ou em grupo podem formar pequenas estruturas glandulares e à microscopia eletrônica, os tumores apresentam diferenciação glandular. Na imunohistoquímica são positivos para EMA, CEA e ceratina de baixo peso molecular e são negativos para S100. O diagnóstico diferencial deve ser feito com melanoma e doença de Bowen ⁽²⁾.

2.2. Carcinoma lobular infiltrante

2.2.1. Carcinoma lobular infiltrante clássico

São tumores relativamente mais frequentes em mulheres com 75 anos ou mais do que em mulheres com 35 anos ou menos. De 6% a 28% são bilaterais e correspondem de 3% a 5% dos carcinomas invasores na maioria das séries; esta percentagem pode variar de 0,7% a 20% quando critérios menos rígidos são adotados ⁽¹¹⁾. As células tumorais são pequenas, relativamente uniformes, dispostas em fila indiana (Figura 4) ou de uma maneira concêntrica (pagetóide) em torno de lóbulos envolvidos por CLIS. Falta coesão entre as células, não existindo formação glandular. O estroma geralmente é abundante, podendo exibir infiltrado inflamatório. Na maioria das vezes, são tumores receptores hormonais positivos. O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com CDI, e muitas vezes a distinção entre os dois é muito difícil e subjetiva. O tumor carcinóide e o linfoma também são diagnósticos diferenciais. Imunohistoquimicamente são positivos para ceratina, EMA e CEA e, geralmente, o p53 é negativo. O prognóstico do CLI é um pouco melhor do que o do CDI, porém, o primeiro recidiva mais que o segundo ⁽²⁾.

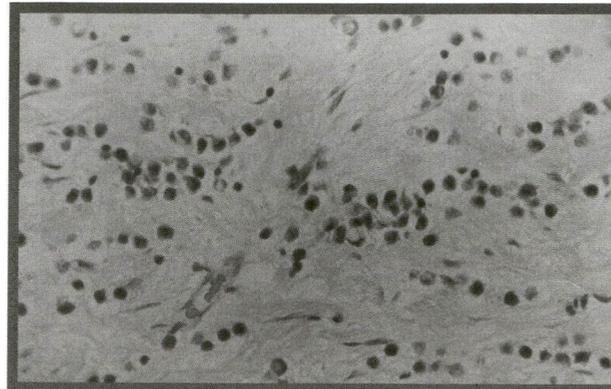


Figura 4: (Hematoxilina-eosina, 200X) Carcinoma lobular infiltrante – células tumorais de pequeno tamanho, uniformes e dispostas em fila indiana em meio a abundante estroma hialino.

2.2.2. O carcinoma lobular infiltrante variante histiocitóide tem padrão difuso de crescimento e é constituído por células tumorais exibindo citoplasma abundante granular e espumoso. Pode simular o tumor de células granulares e, por isto, é também conhecido como carcinoma mioblastóide. É uma variante do CLI que exibe diferenciação apócrina. O diagnóstico diferencial deve ser feito com carcinoma rico em lipídio (carcinoma que exibe acúmulo de lipídio no citoplasma das células tumorais) ^(2, 11).

2.2.3. No carcinoma lobular infiltrante com células em anel de sinete, as células mostram acúmulo de mucina intracitoplasmática. É diferente do carcinoma mucinoso mas pode coexistir com ele. As células são de pequeno tamanho, uniformes e dissociadas. A maioria é vista como variante do CLI mas alguns são mais provavelmente relacionados com o CDI ^(2, 11).

2.2.4. Em outros tipos de CLI as células são fortemente agregadas, com padrão sólido, trabecular, alveolar frouxo ou formam correntes de células fusiformes. Todos estes tipos são aceitos como CLI desde que as células tenham aparência citológica homogênea e branda. Também são aceitas variantes pleomórficas do CLI ⁽²⁾.

2.3. Carcinoma misto: ductal e lobular infiltrantes

São tumores raros e devem ser distinguidos daqueles casos onde CDI e CLI coexistem na mesma mama como tumores independentes ⁽²⁾.

2.4. Carcinoma indeterminado (não classificado)

Nesta categoria são colocados todos os casos de carcinoma invasor que não se enquadram nas outras categorias. Correspondem a 3% ou 4% dos carcinomas invasores ⁽²⁾.

Eisenberg em seu estudo em 1996, encontrou entre 382 tumores malignos de mama, após cuidadosa revisão de todos os casos por dois patologistas, 306 CDI (80%), 30 CLI (8%), 18 CDIS (5%), 11 carcinomas mucinosos (3%), 7 carcinomas medulares (2%), 6 tumores filóides histologicamente malignos (2%), 2 carcinomas metaplásicos (0,5%) e 2 carcinomas papilíferos (0,5%) ⁽³⁾.

3. Disseminação e Metástases

O carcinoma de mama se dissemina por invasão direta, por via linfática ou por via sangüínea (hematogênica). As metástases podem já estar presentes quando a doença é diagnosticada ou podem ocorrer meses, anos ou mesmo décadas após o tratamento inicial. Pode ocorrer invasão local do parênquima mamário, do mamilo, da pele, da fáscia, do músculo peitoral ou de outras estruturas da parede torácica. A invasão do mamilo ocorre em 23% a 31% de todos os casos de carcinoma invasor e a grande maioria é vista em tumores localizados a menos que 2,5 cm do mamilo. Os linfonodos axilares, supraclaviculares e os da cadeia mamária interna, são as localizações mais freqüentes, nesta ordem, de metástases para linfonodos, estando estas presentes em 40% a 50% dos casos. A dissecação cuidadosa dos linfonodos axilares pelo patologista é muito importante. Quando a axila é negativa, a freqüência de metástases para os linfonodos da cadeia mamária interna e para os linfonodos supraclaviculares é menor que 20% (e depende de alguns outros fatores). As metástases à distância ocorrem principalmente para osso, pulmão, pleura, fígado, ovário, adrenal e sistema nervoso central. O CLI metastatiza com certa freqüência para a cavidade abdominal. Os linfonodos não funcionam como barreira e o tumor pode ou não continuar a metastatizar para outras localizações, podendo, inclusive, ocorrer carcinoma oculto de mama ⁽²⁾.

IV. Conclusões

O câncer de mama é o tumor maligno mais freqüente da mulher brasileira e também o que apresenta a maior taxa de mortalidade. O exame anátomo-patológico do tumor primário e das metástases axilares sempre deve ser feito, tanto para a classificação histopatológica quanto para o estadiamento do tumor. De acordo com a classificação anátomo-patológica dos tumores malignos de mama, verifica-se que cada tumor em particular, tem histologia e características próprias. Os tumores epiteliais ou adenocarcinomas próprios da mama, são os mais freqüentes e podem ser divididos em *in situ* e invasores. Tanto os *in situ* quanto os invasores são subdivididos em ductais e lobulares. Dentre os CDIS, chama atenção o tipo comedocarcinoma que pode atingir grandes dimensões e se tornar palpável. Estes tumores são de alto grau nuclear e podem se tornam invasores precocemente. Dos carcinomas invasores, o CDI clássico é o tipo mais comum dentre todos os tumores malignos de mama e também o de pior prognóstico, principalmente aqueles de maior grau histológico. O CLI é o segundo tipo mais freqüente e seu prognóstico é um pouco melhor do que o do CDI clássico.

Referências Bibliográficas

1. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA NACIONAL DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2000. Rio de Janeiro, INCA, 2000.
2. ROSAI, J. – Breast. In: Ackerman's Surgical Pathology, J. Rosai, ed, 8th ed., St. Louis, Mosby, vol. 2, cap. 20, 1590-1660, 1996.
3. EISENBERG, A.L.A. – Câncer de mama: fatores preditivos para a ocorrência de metástases para linfonodos axilares. Dissertação de Mestrado (Saúde Pública - Epidemiologia Geral). Fundação Oswaldo-Cruz (Fio-Cruz), Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), Rio de Janeiro, Brasil, 197 pag, 1996.
4. SILVERSTEIN, M.J. – Ductal carcinoma *in situ* of the breast. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.
5. UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER (UICC) – TNM Classificação dos tumores, 5^a ed., Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Câncer, 128-136, 1998.

6. ROSEN, P.P.; OBERMAN, H.A. – Atlas of tumor pathology. Tumors of the mammary gland. In: Rosai, J.; Sobin, L.H., associated ed., 3rd series, faz. 7, Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), 1993.
7. ROSEN, P.P. – Breast Pathology. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997.
8. PAGE, D.L.; DUPONT, W.D.; ROGERS, L.W.; LANDENBERGER, M. – Intraductal carcinoma of the breast. Follow-up after biopsy only. *Cancer*, 49: 751-758, 1982.
9. ROSEN, P.P.; SENISE, R.; SCHOTTENFELD, D.; ASHIKARI, R. – Noninvasive breast carcinoma. *Ann Surg*, 189: 377-382, 1979.
10. CARTER, D.; SMITH, R.R.L. – Carcinoma in situ of the breast. *Cancer*, 40: 1189-1193, 1977.
11. TAVASSOLI, F.A. – Pathology of the breast. 2nd ed., Stamford, Connecticut, Appleton and Lange, 1999.
12. BLOOM, H.J.; RICHARDSON, W.W. – Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*, 11: 359-377, 1957.
13. ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. – Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19: 403-410, 1991.
14. FISHER, E.R.; GREGORIO, R.M.; FISHER, B., with the assistance of REDMOND, C.; VELLIOS, F.; SOMMERS, S.C. and cooperating investigators. – The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol N° 4). *Cancer*, 36: 1-85, 1975.
15. DIAB, S.G.; CLARK, G.M.; OSBORNE, C.K.; LIBBY, A.; ALLRED, D.C.; ELLEDGE, R.M. – Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol*, 17: 1442-1448, 1999.
16. LAGIOS, M.D.; ROSE, M.R.; MARGOLIN, F.R. – Tubular carcinoma of the breast. Association with multicentricity, bilaterality, and family history of mammary carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 73: 25-30, 1980.
17. MC DIVITT, R.W.; BOYCE, W.; GERSELL, D. – Tubular carcinoma of the breast. Clinical and pathological observations concerning 135 cases. *Am J Surg Pathol*, 6: 401-411, 1982.
18. RAPIN, V.; CONTESSO, G.; MOURIESSE, H.; BERTIN, F.; LACOMBE, M.J.; PIEKARSKI, J.D.; TRAVAGLI, J.P.; GADENNE, C.; FRIEDMAN, S. – Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer*, 61: 2503-2510, 1988.
19. RICHARDSON, W.W. – Medullary carcinoma of the breast. A distinctive tumor type with a relatively good prognosis following radical mastectomy. *Br J Cancer*, 10: 415-423, 1956.
20. RIDOLFI, R.L.; ROSEN, P.P.; PORT, A.; KINNE, D.; MIKÉ, V. – Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer*, 40: 1365-1385, 1977.
21. MAIBENCO, D.C.; WEISS, L.K.; PAWLISH, K.S.; SEVERSON, R.K. – Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer*, 85: 1530-1536, 1999.
22. GUPTA, R.K. – Cytodiagnostic patterns of metaplastic breast carcinoma in aspiration samples: a study of 14 cases. *Diagn Cytopathol*, 20: 10-12, 1999.
23. RAYSON, D.; ADJEI, A.A.; SUMAN, V.J.; WOLD, L.E.; INGLE, J.N. – Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol*, 10: 413-419, 1999.