



MAMA

Neoplasia Benigna

Transformação Fibrocística ou Doença Fibrocística da mama

É um conjunto de aspectos morfológicos caracterizados por:

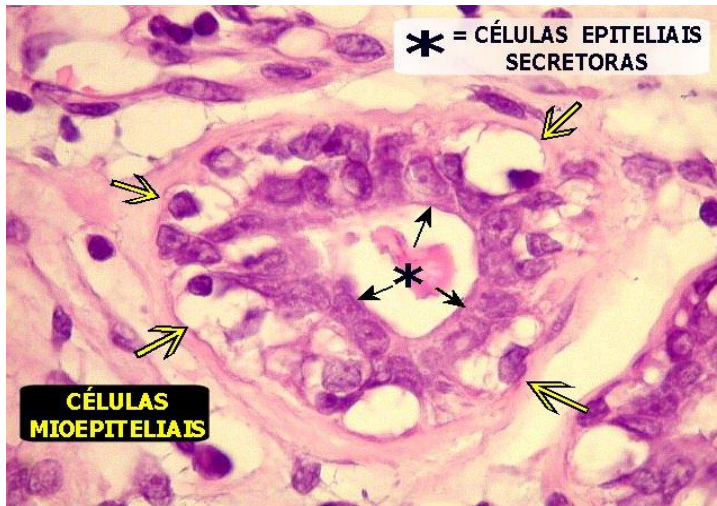
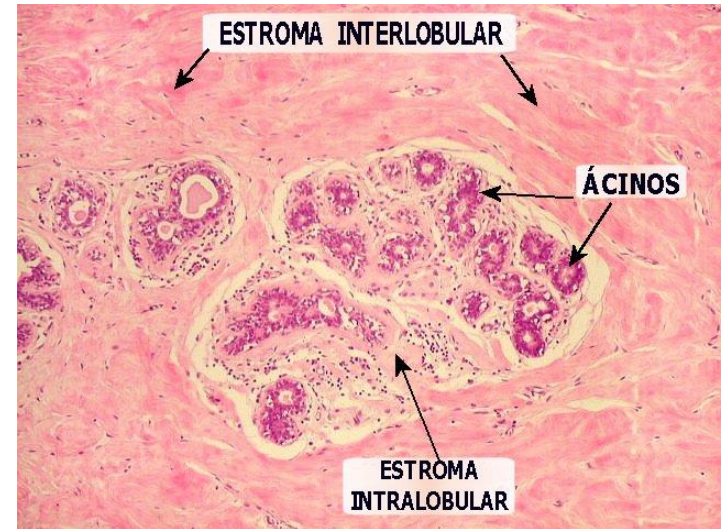
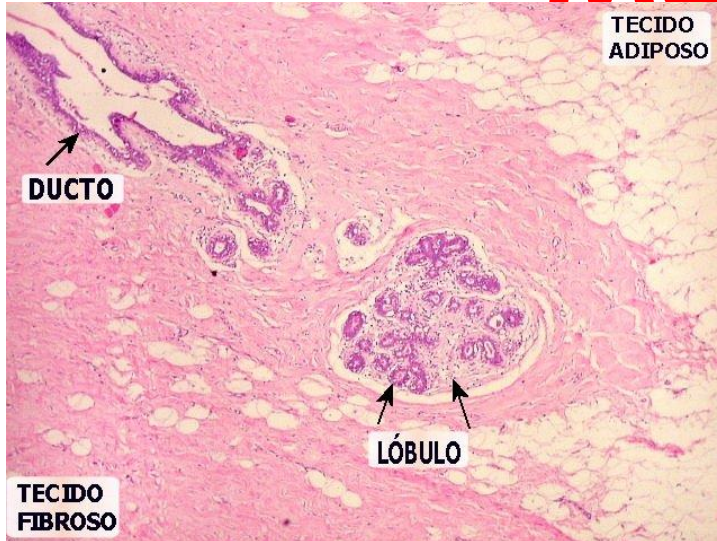
- Cistos: dilatação cística dos ductos terminais
- Fibrose: aumento relativo do estroma fibroso
- Adenose: proliferação epitelial dos ductos.

Os ductos proliferam tornando-se muito pequenos, dispostos lado a lado (estrutura lobular).

O risco parece aumentado para o carcinoma de mama nas Transformações Fibrocísticas Proliferativas.

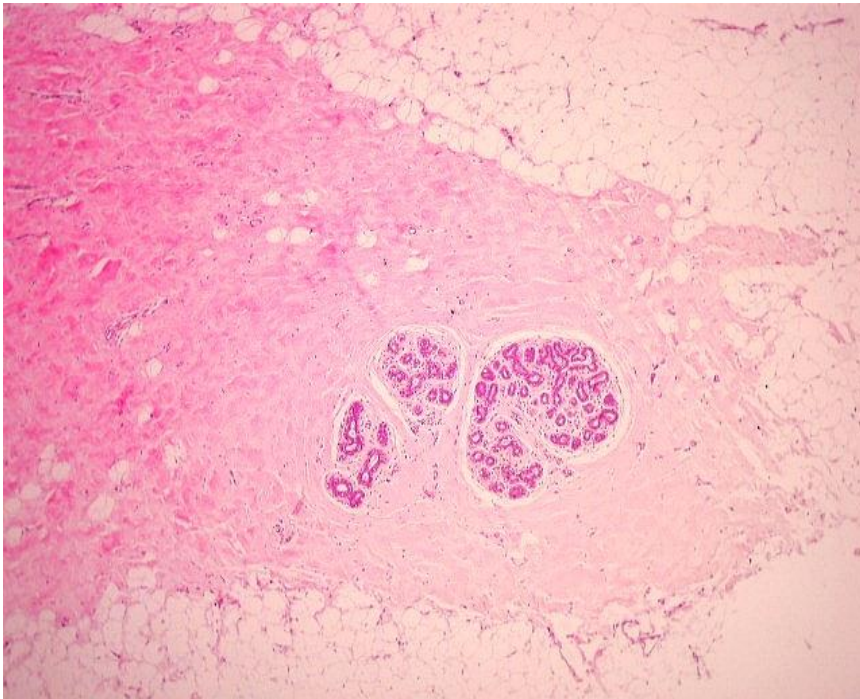
As Transformações Fibrocísticas Não- Proliferativas não acarretam risco e são mais frequentes.

Mama Histologia

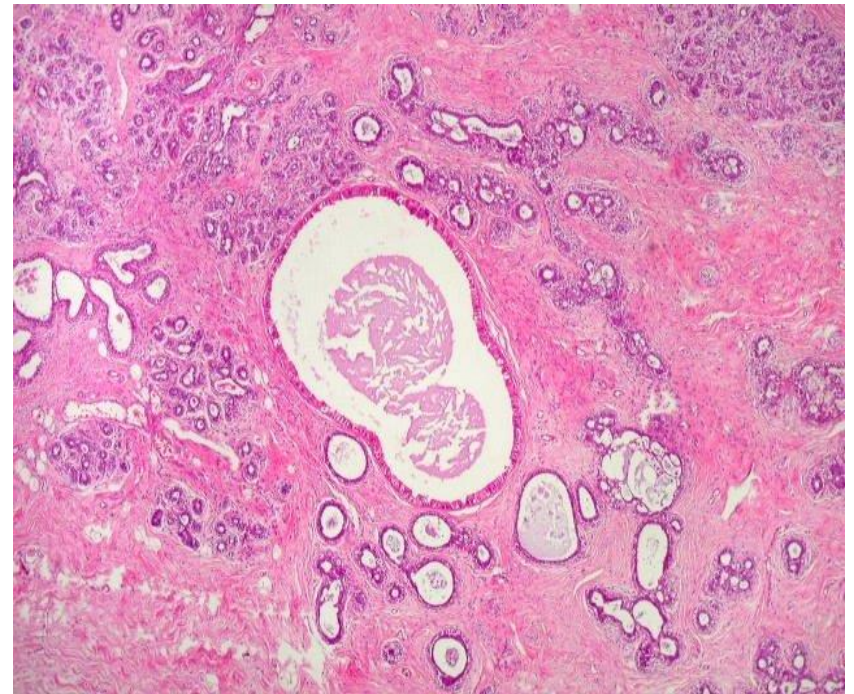


A Transformação Fibrocística tanto Proliferativa quanto Não-Proliferativa compromete ductos terminais e estroma circundante.

Mama Normal



Transf. Fibrocística

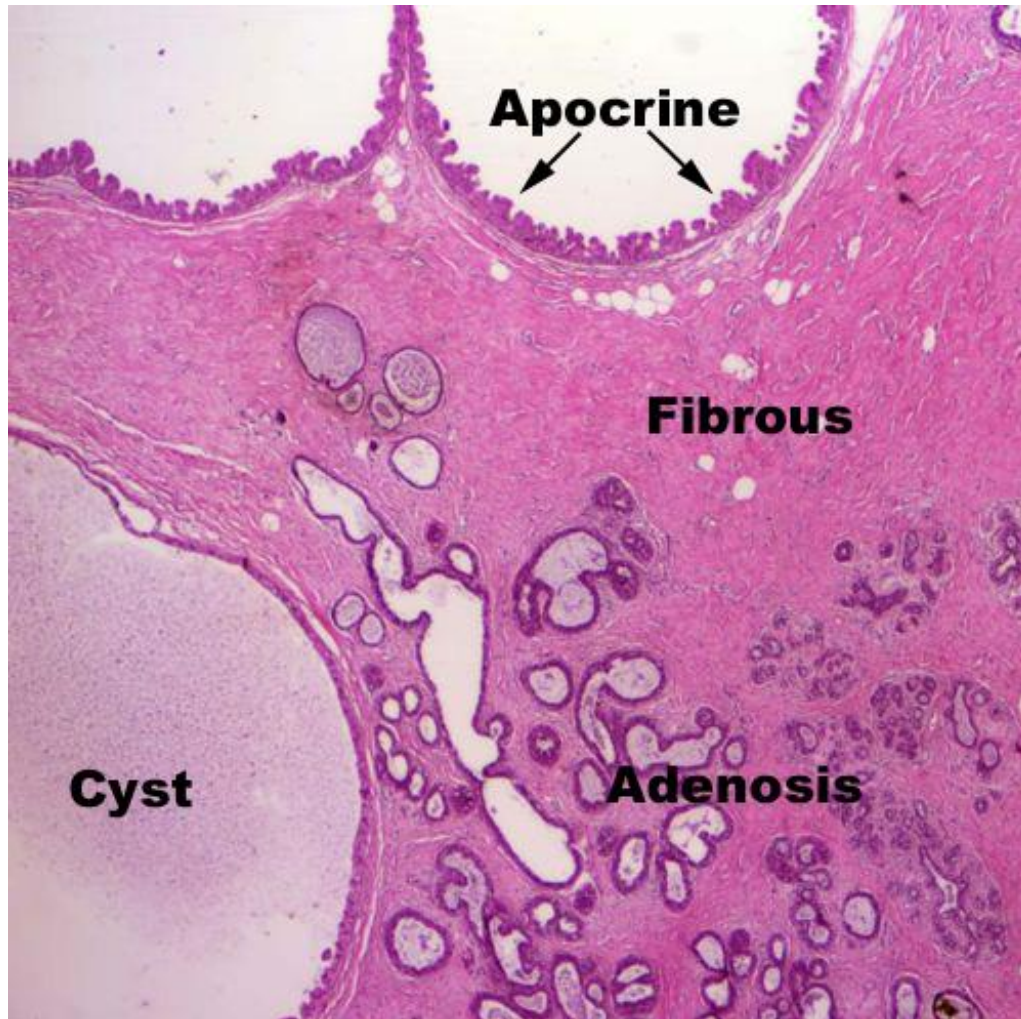




Macro

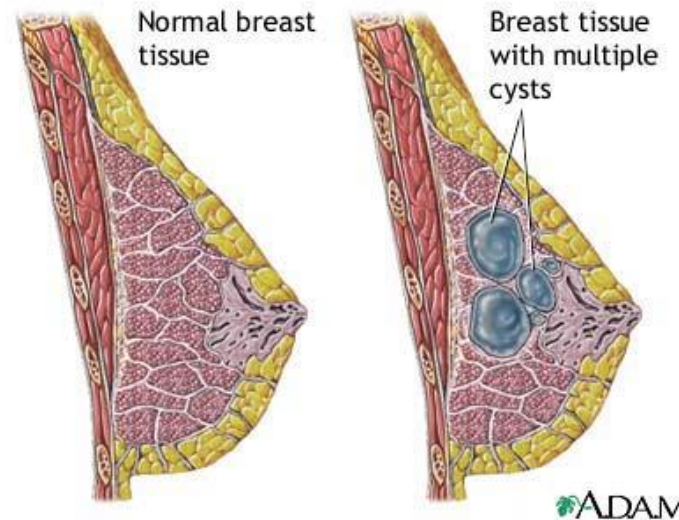
- Cistos de superfície interna lisa.
- Parênquima finamente noduloso e irregular com traves fibrosas e áreas com glândulas (róseo).





Micro

- Cistos
- Fibrose
- Adenose

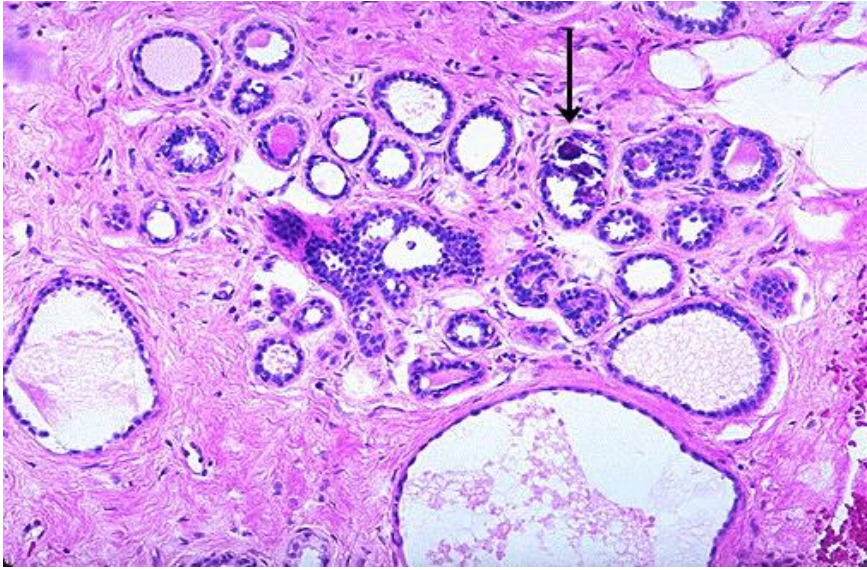


Transformação Fibrocística Não-Proliferativa

Macro

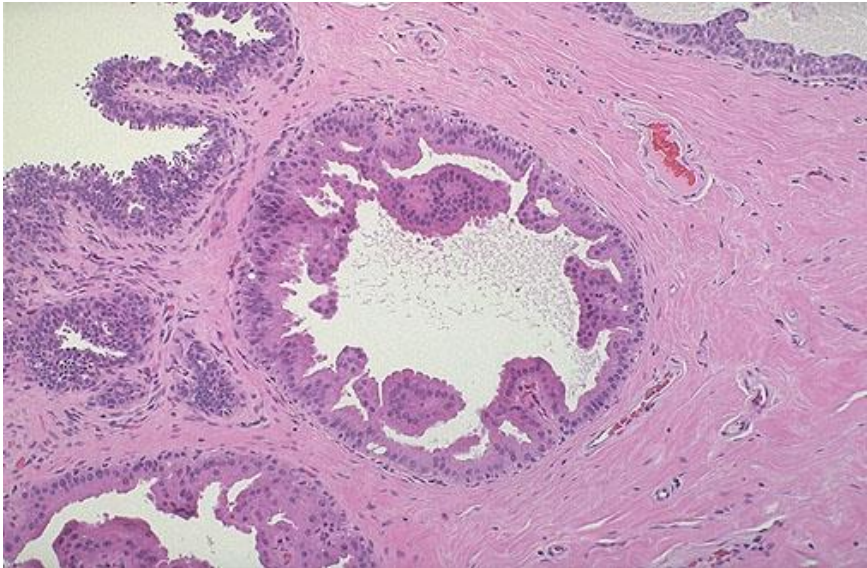


- Ocorre em múltiplas áreas de ambas as mamas.
- Cistos são menores e não produzem massas distintas.
- Cistos maiores que 5 cm, contém fluido (Cistos de cúpula azul Blood Good).



Micro

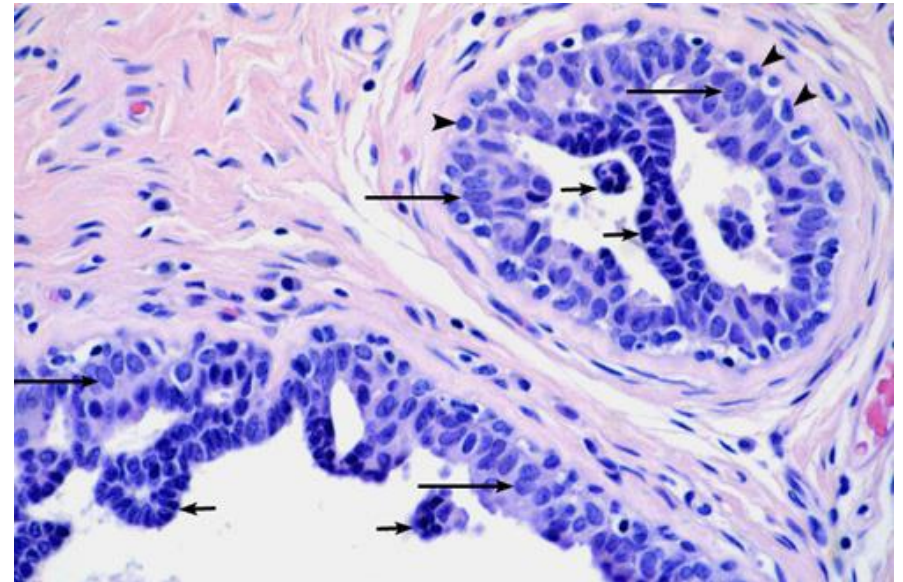
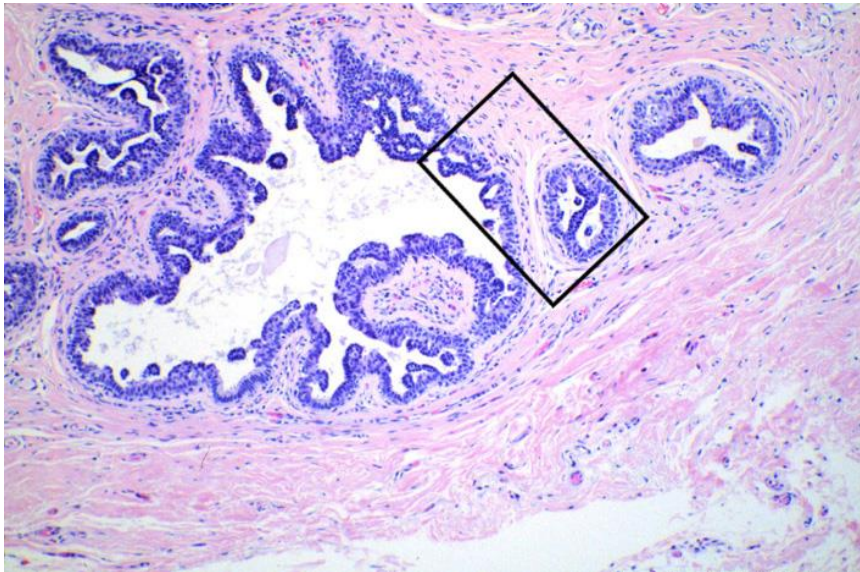
- Revest. epitelial dos cistos: colunar, achatado ou ausente.
- Metaplasia apócrina



Transformação Fibrocística proliferativa

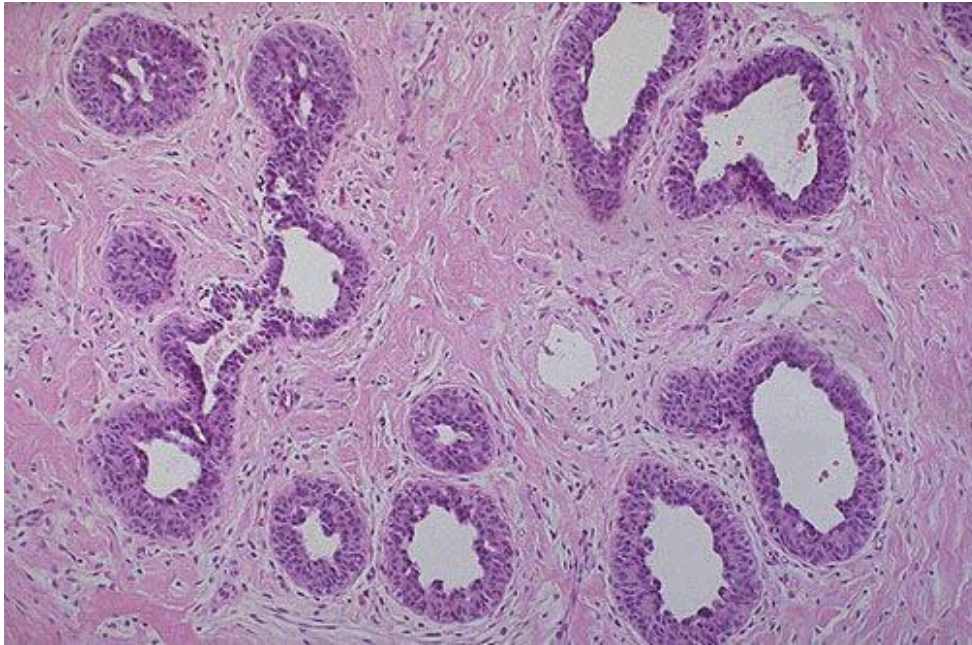
Ocorrem várias formas de proliferação epitelial.

1. Hiperplasia Ductal Epitelial (mais comum)

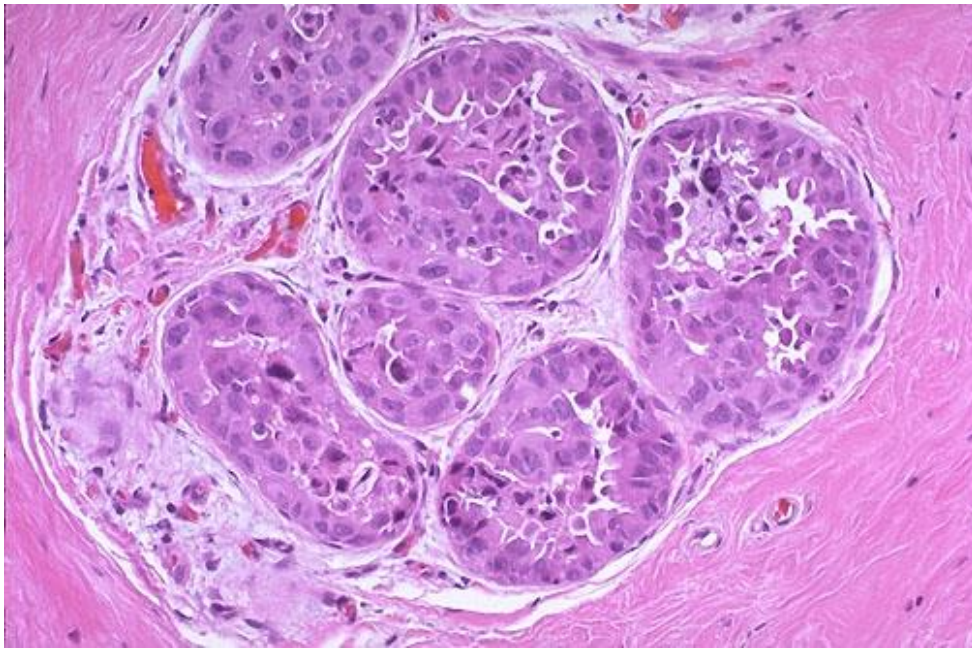


O espectro morfológico da hiperplasia ductal envolve:

- Graus menores de hiperplasia.
- Hiperplasia exuberante, mas citologicamente benigna.
- Hiperplasia atípica, mas insuficiente para confirmar malignidade.
- Carcinoma "in situ".

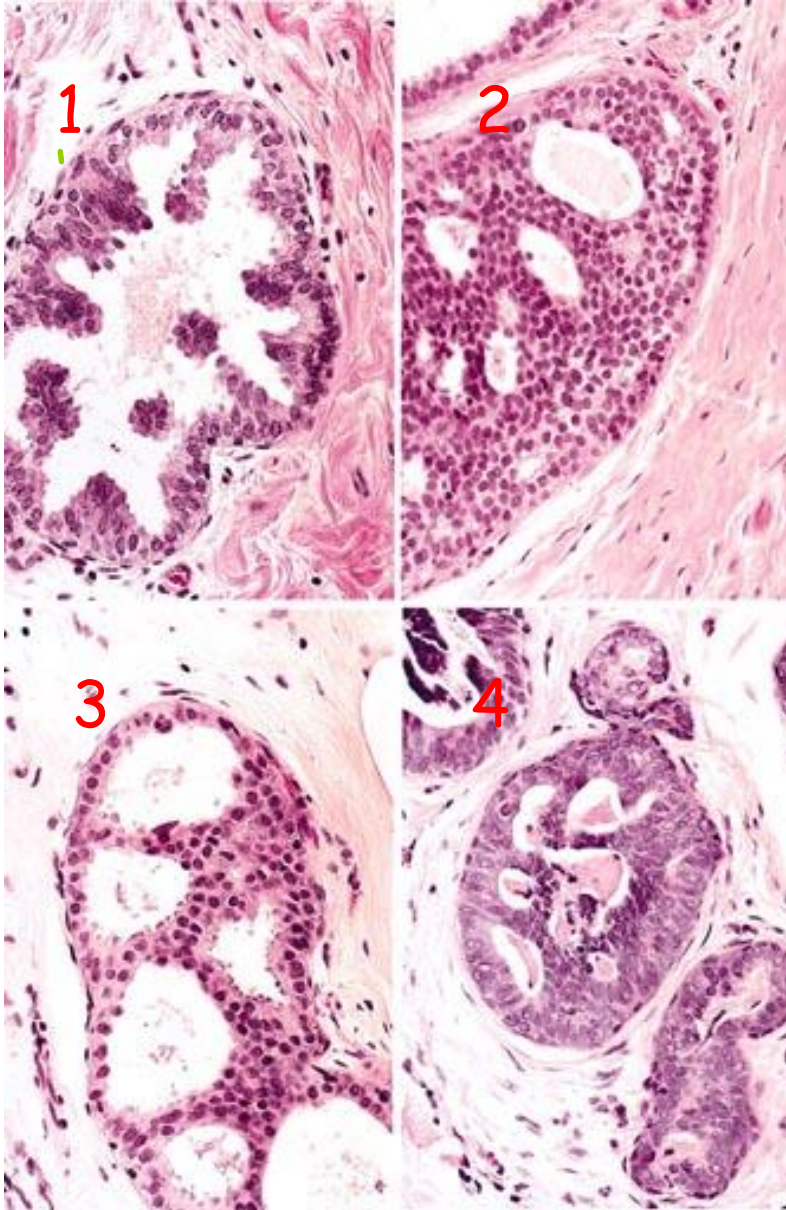


Hiperplasia Ductal
Sem Atipia



Hiperplasia Ductal
Atípica.

Apresenta risco 5xx
maior para o carcinoma
da mama.



Hiperplasia Ductal Atípica

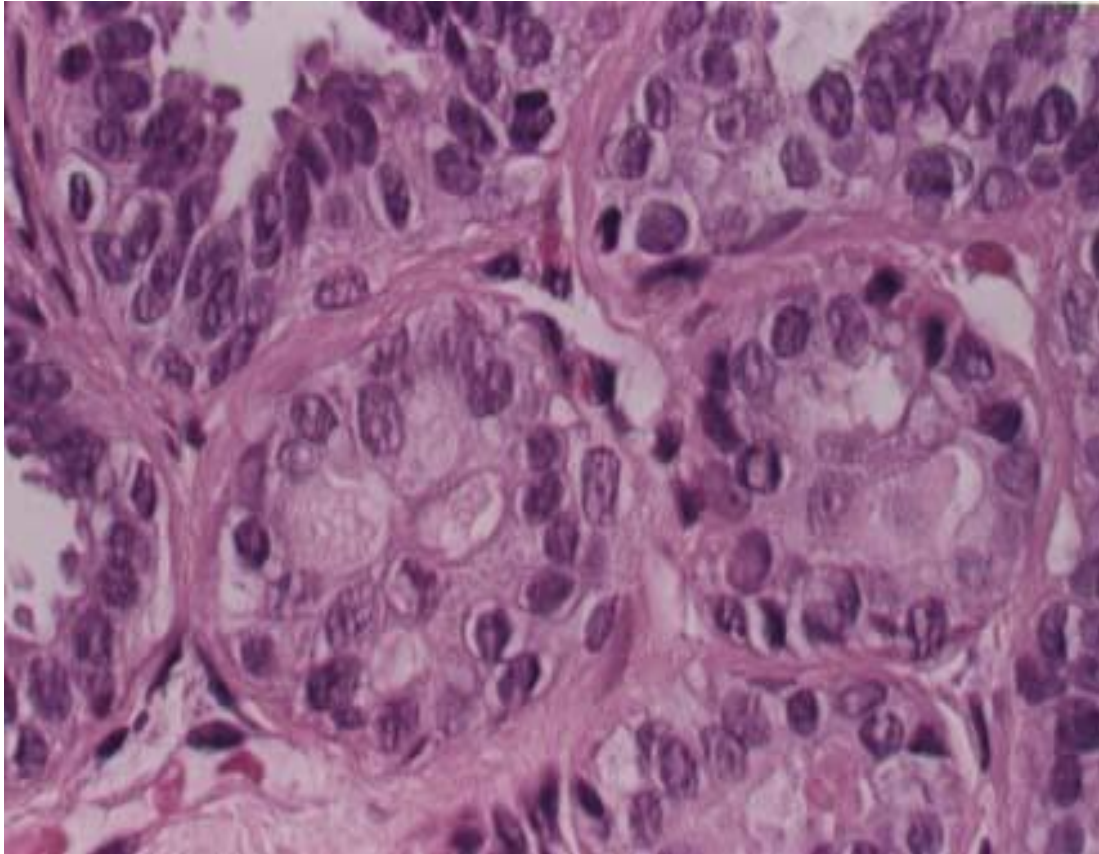
Características arquiteturais e citológicas sugestivas mas não diagnósticas de Ca Ductal in situ.

1. Aspecto micropapilar

2. Arquitetura cribiforme

3. Núcleos pequenos e parcialmente ovalados

4 Atipia nuclear e arquitetura complexa



Hiperplasia Ductal Atípica

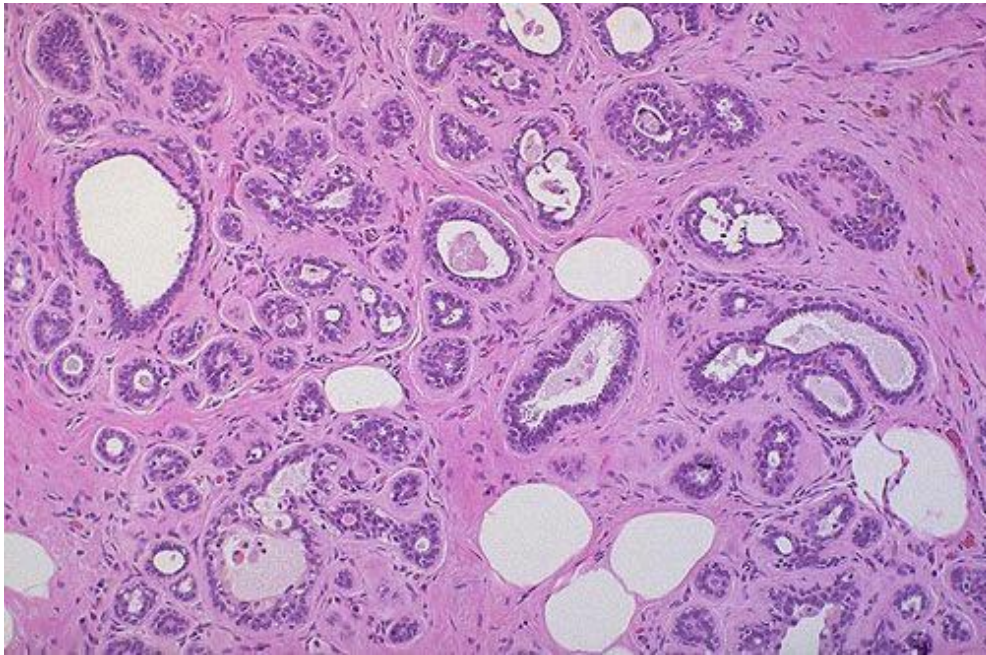
- Células atípicas com núcleo aumentado, irregular e hipercromático.
- Nucléolo de tamanho médio.
- Individualmente as células possuem características malignas, no entanto encontramos células epiteliais e mioepiteliais benignas



Ca Ductal in situ

- Citoplasma abundante e eosinofílico.
- Núcleos regulares ou pleomórficos, com múltiplos nucléolos.

2. Adenose Esclerosante (menos comum)



- Proliferação de pequenos ductos e células mioepiteliais.
- Quase sempre associada a outras formas de Transformação Fibrocística Proliferativa.
- Unidades lobulares deformadas e aumentadas às custas da proliferação de células epiteliais.
- Estroma fibroso.

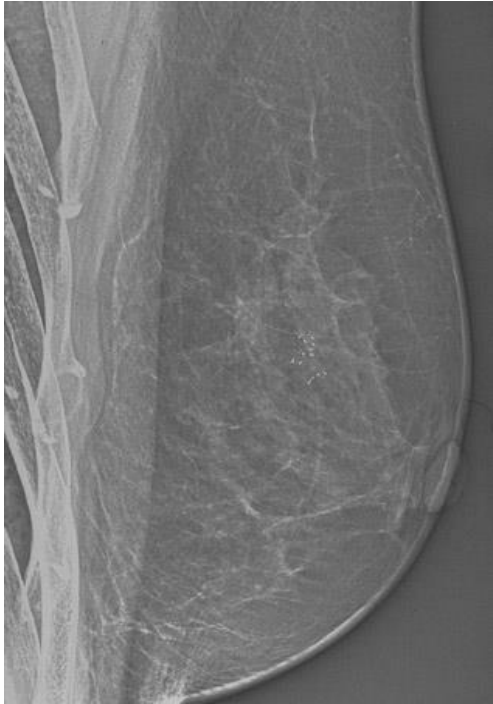
Microcalcificações

- Fosfato de cálcio (basofílico, não- birrefringente).
- Oxalato de cálcio (não é visto com H&E) É usada microscopia de luz polarizada.

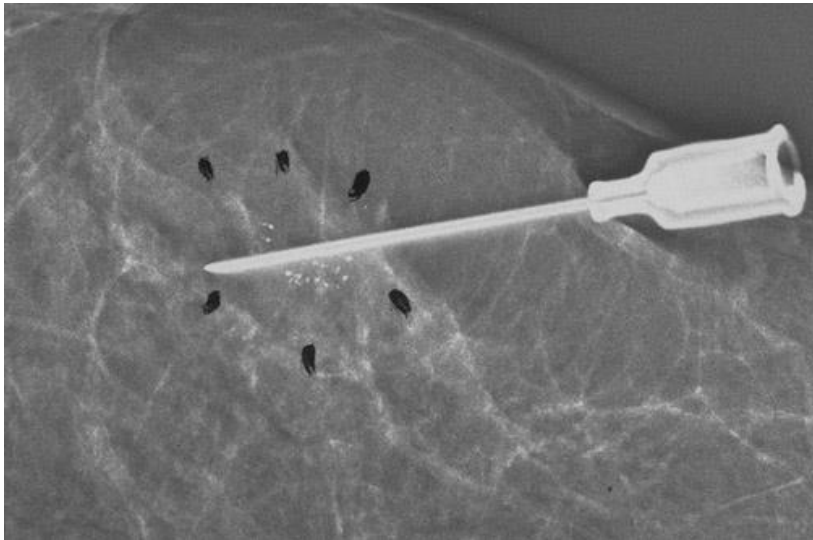
Muitas calcificações detectadas na Mamografia e RX são identificadas nas secções histológicas coradas por H&E ou von Kossa.

Microcalcificações podem ocorrer em:

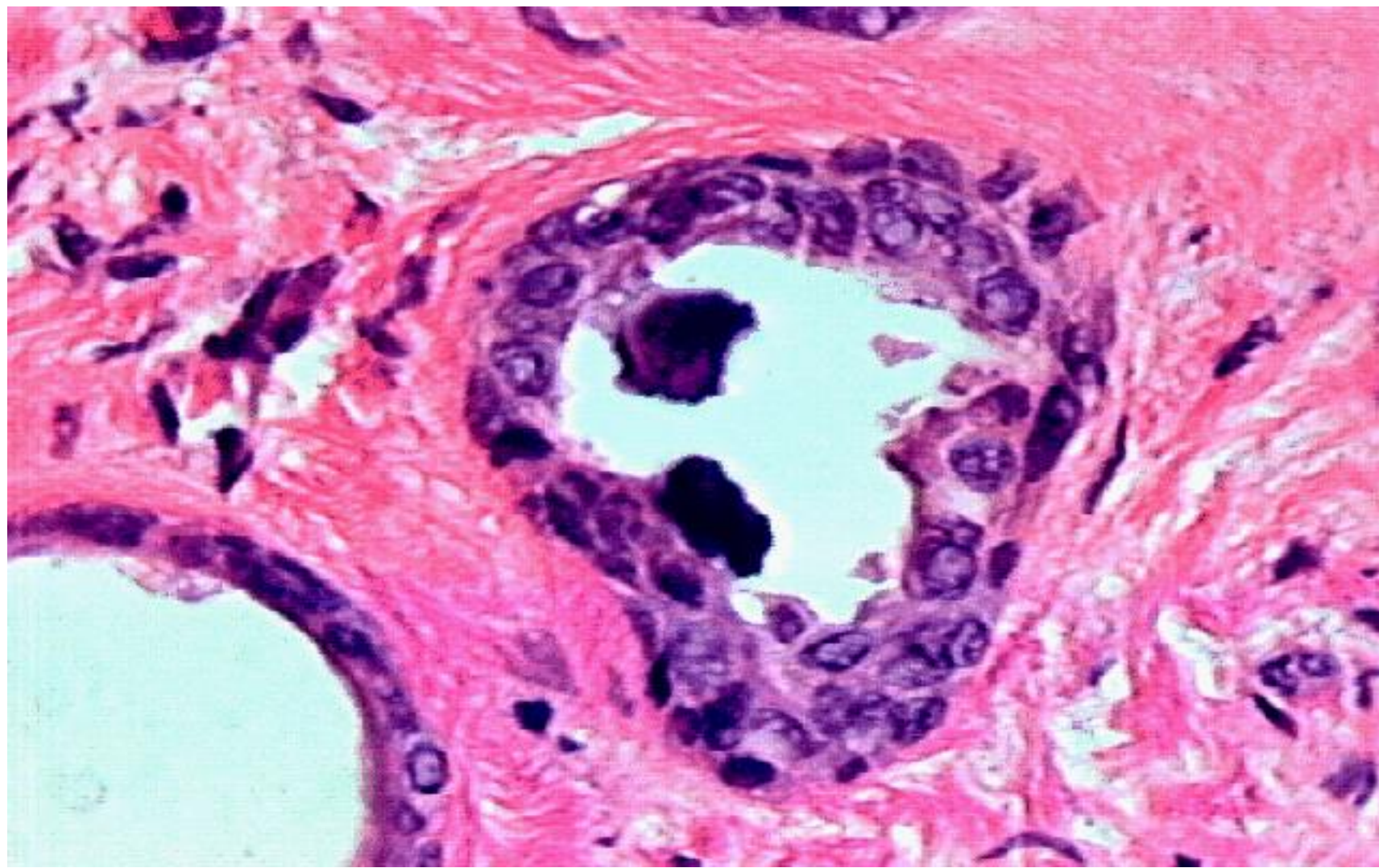
- Doenças benignas císticas ou em ductos terminais com histologia apócrina.
- Carcinoma Lobular in Situ.
- Raramente em carcinoma invasivo.

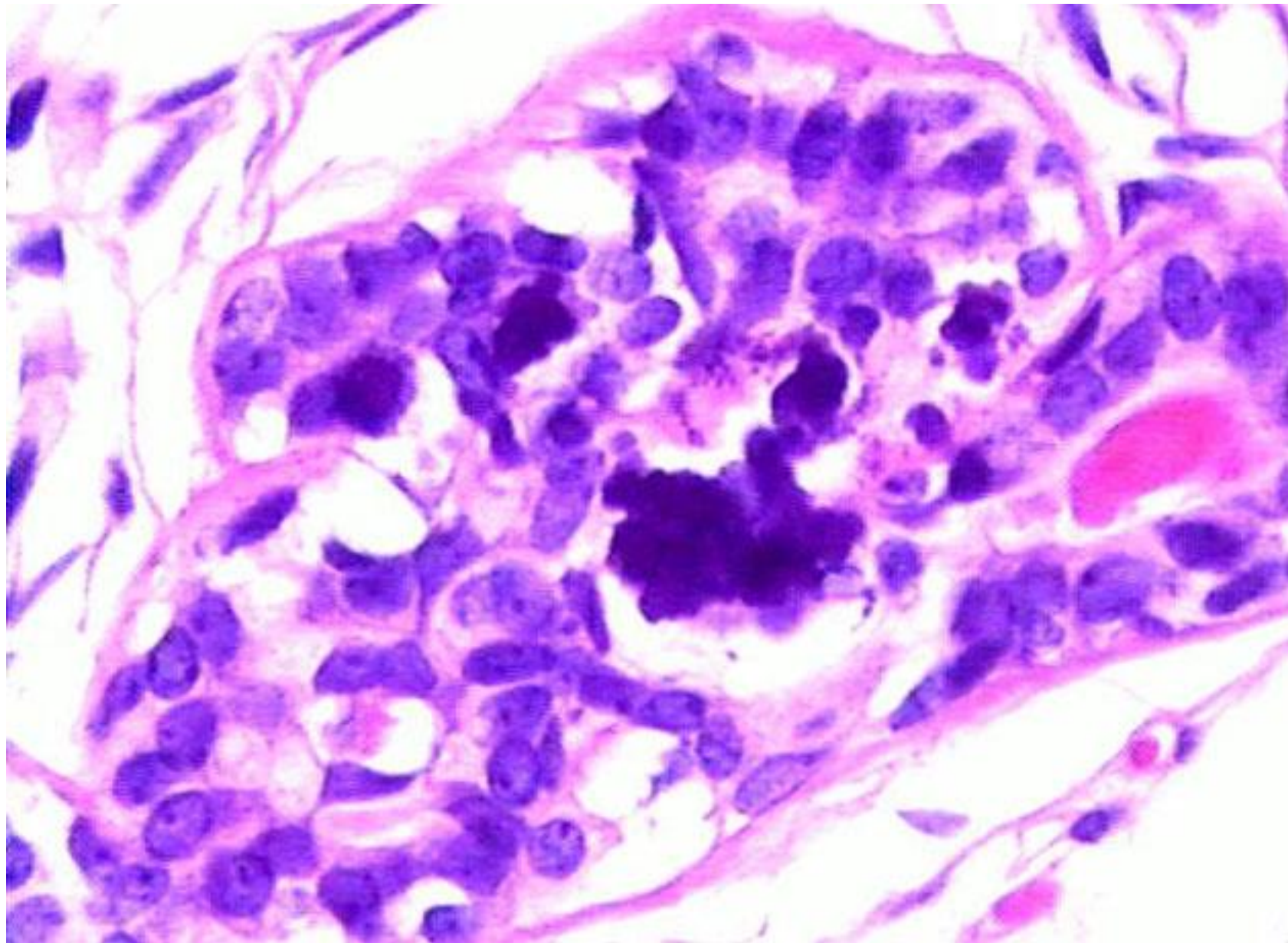


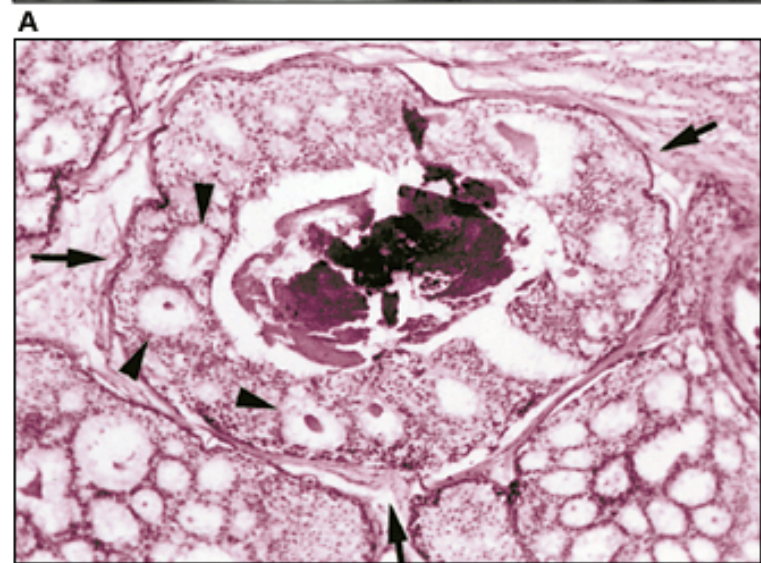
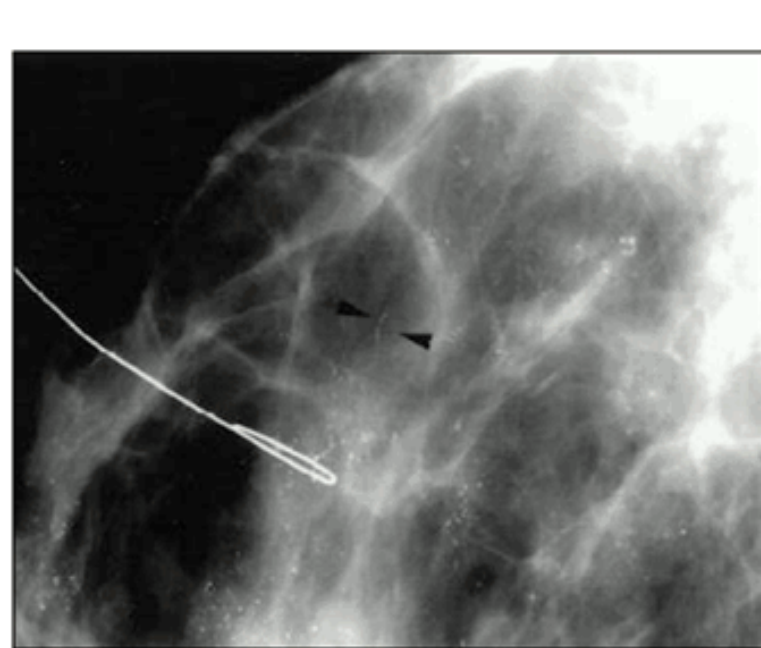
Mamografia com suspeita de área com microcalcificações, que poderia ser Carcinoma ou Alteração Fibrocística. Na biópsia esta lesão mostrava áreas de Alteração Fibrocística com Hiperplasia Epitelial.



A mamografia demonstra o uso de agulha na localização da área suspeita.







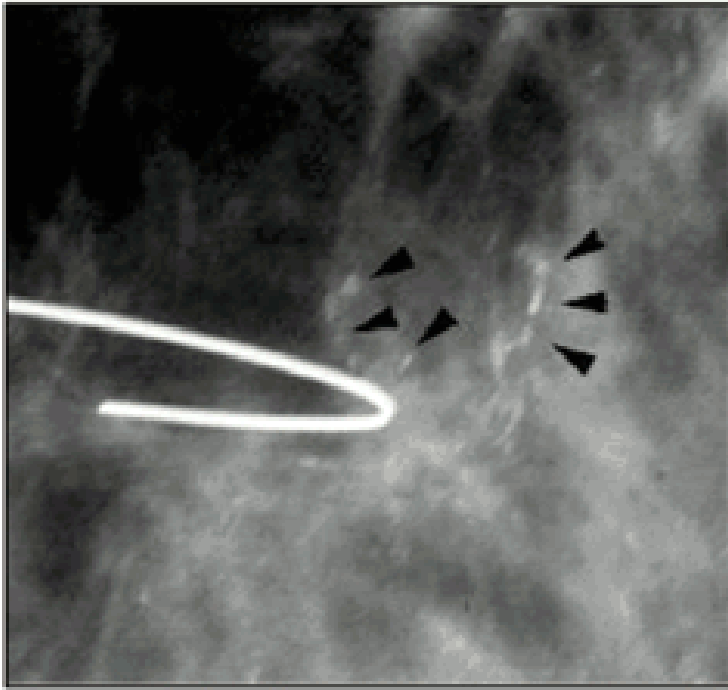
Mamografia

A. Numerosas calcificações punctiformes, algumas em trajeto ductal.

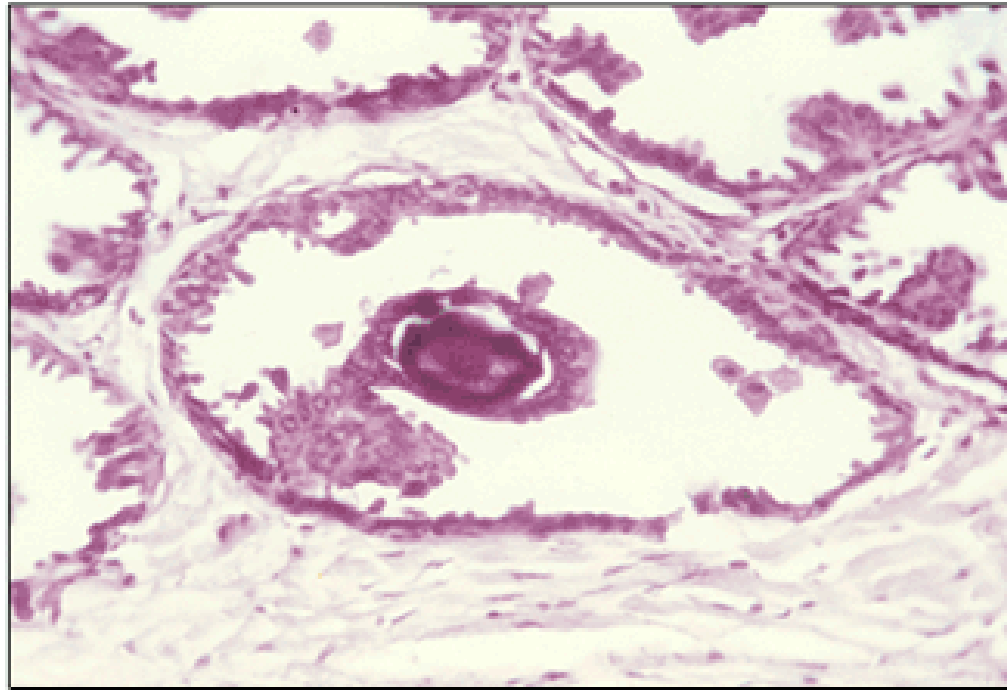
B. Detalhe de A.

Corte Histológico

Acentuada proliferação epitelial de células atípicas, formando numerosas cavidades arredondadas (cabecas de seta), algumas com secreção e uma com calcificação arredondada no seu interior.



A



B

Mamografia

Calcificações punctiformes em trajeto ductal.

Corte Histológico

Ductos com proliferação de células atípicas, formando papilas e arcos, um deles com calcificação arredondada no seu interior.

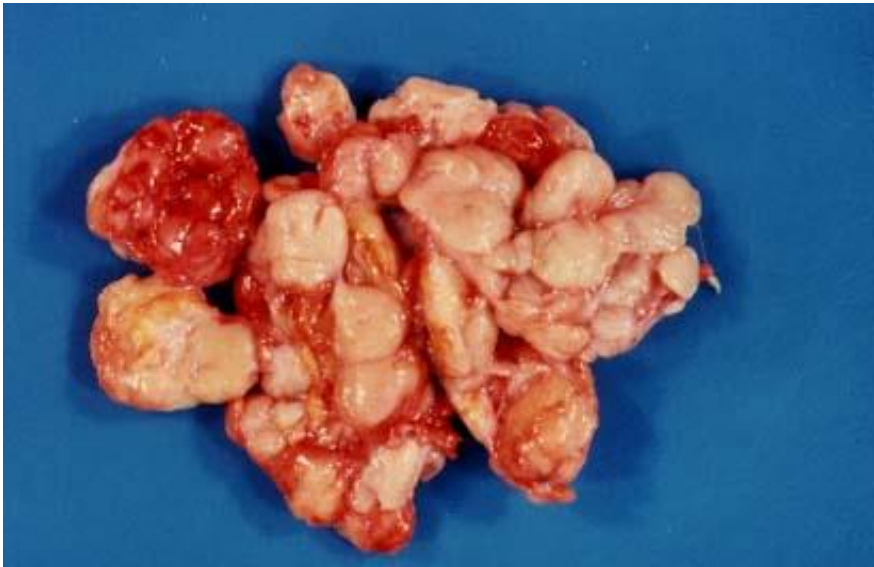
Significado Prognóstico

Relações entre a Transformação Fibrocística e o Câncer de mama:

- Presença de T. Fibrocística Não-proliferativa não indica aumento do risco de câncer invasivo.
- Presença de T. Fibrocística Proliferativa aumenta o risco em 1,5 a 2xx para câncer de mama.
- A hiperplasia atípica aumenta o risco de câncer em 4 a 5xx.
- As lesões proliferativas podem ser multifocais e bilaterais.

Fibroadenoma

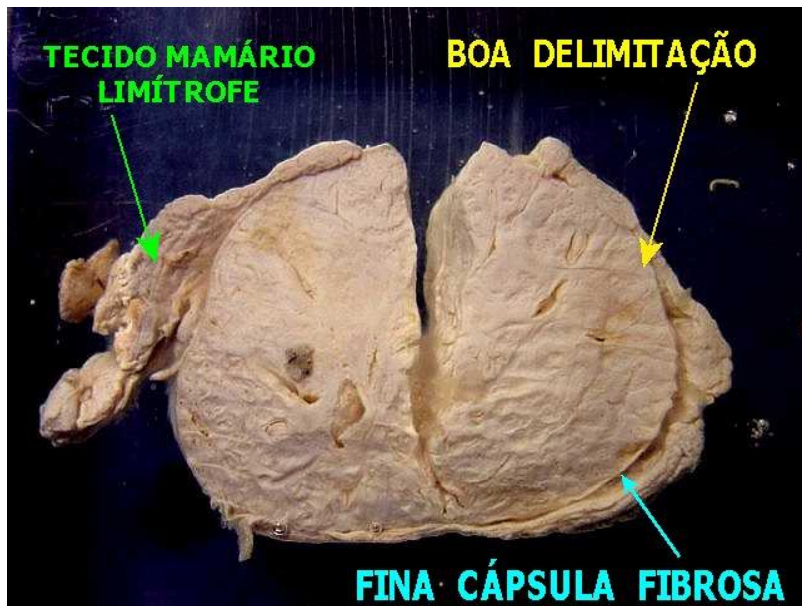
- Neoplasia benigna mais comum da mama.
- Representa um processo hiperplásico ou proliferativo de um único ducto terminal.
- Origina-se no estroma.
- Idade: 25 a 30 anos.
- Não regridem espontaneamente.
- Aumentam durante a gestação e regridem na menopausa.



Macro

- Tumor redondo, elástico, bem delimitado, com delicada cápsula fibrosa.
- Aos cortes: branco-acinzentado e brilhante.
- Geralmente entre 2 e 4 cm.

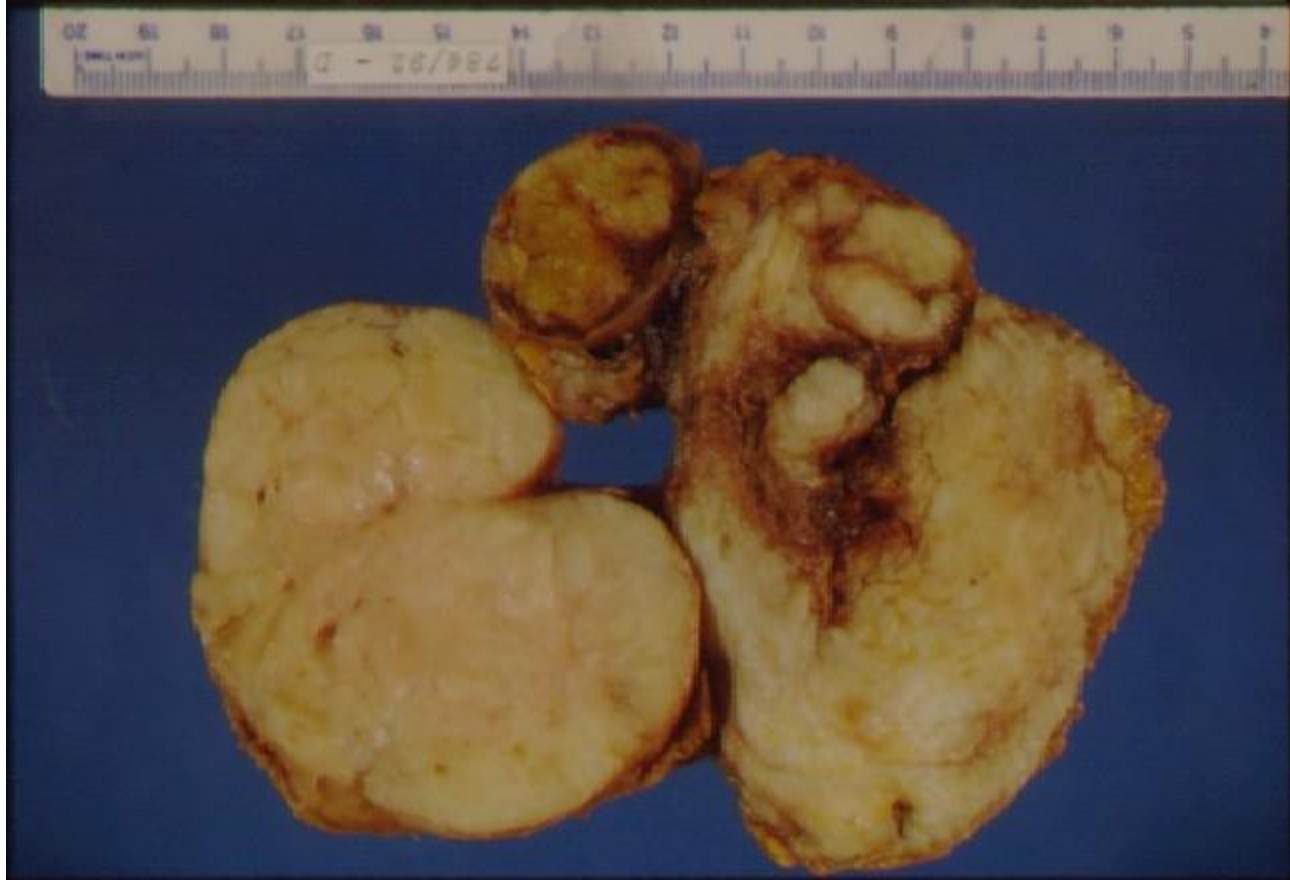


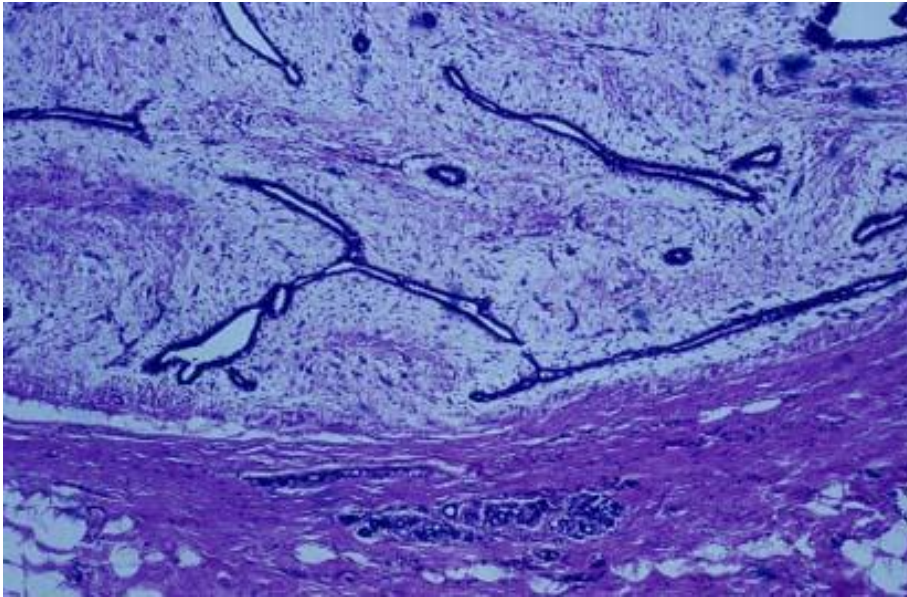


- Bem delimitado
- Encapsulado
- Brancascento



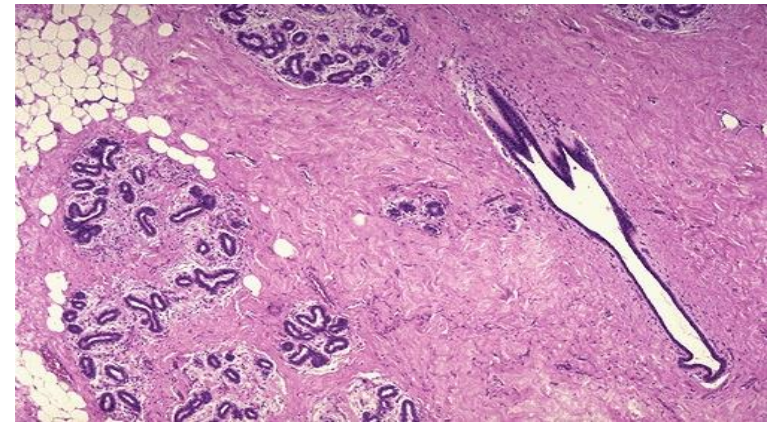
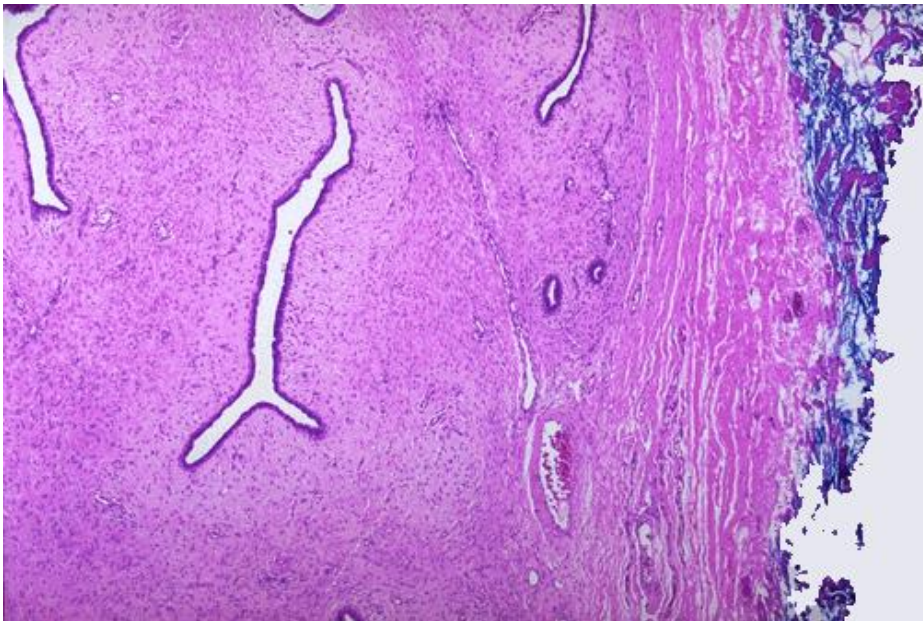
- Aos cortes: finas fendas que correspondem aos ductos

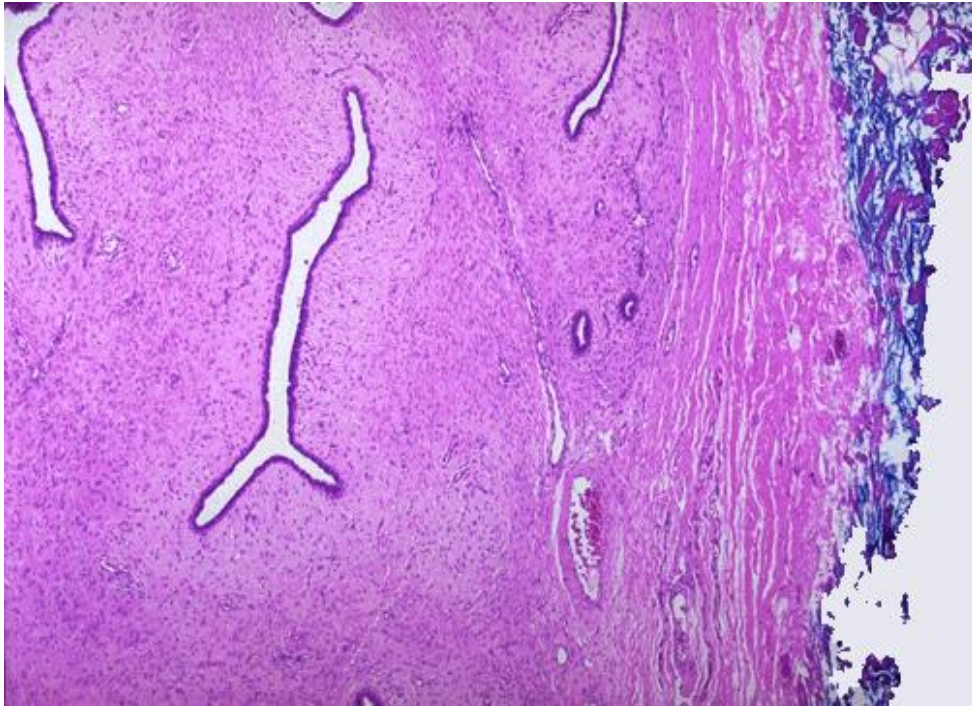




Micro

- Túbulos ramificados e dilatados em meio ao estroma.
- No tecido mamário normal as glândulas se organizam em lóbulos.





Fibroadenoma

- O estroma comprime os ductos proliferados

À Direita : mama comprimida. Tecido conjuntivo formando uma "cápsula" para essa massa.

A neoplasia é composta de estroma fibroblástico onde se localizam ductos comprimidos alongados, revestidos por epitélio benigno.

MAMA

Neoplasia Maligna

Carcinoma da Mama

Nas últimas décadas tem ocorrido em todo o mundo um significativo aumento da incidência do câncer de mama e consequentemente da mortalidade associada à neoplasia. Ao que tudo indica, o câncer da mama é o resultado da interação de fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente.

Todos os cânceres de mama têm origem genética.

- Esporádicos (não-familiares): 90 a 95%
- Hereditários (familiares): 5 a 10% mutação

Epidemiologia

Incidência aumentou lentamente nos últimos 50 anos.
Alto índice nos países ocidentais industrializados.
Incomum antes dos 35 anos.

Patogenia

Fatores genéticos

Gene supressor tumoral p53 → mutação: na rara Síndrome de Li-Fraumeni. Esta síndrome cancerígena acarreta tumores de cérebro e supra-renais em crianças e câncer de mama em mulheres jovens.

Gene BRCA1 → localizado no cromossomo 17

Gene BRCA2 → localizado no cromossomo 13q (70% cânceres de mama hereditários).

Fatores Hormonais → influência dos hormônios femininos sobre a proliferação ou diferenciação do epitélio da mama.

Fatores ambientais

Países industrializados ocidentais: incidência 4 a 5 vezes maior.

O adiamento da menarca, aceleração da menarca , má nutrição e a excessiva atividade física das mulheres em países menos desenvolvidos podem contribuir para as diferenças da incidência do câncer de mama.

Radiação

Sobreviventes da bomba atômica /Irradiação da mastite pós-parto.

Transformação fibrocística

Quando as lesões são Proliferativas/ Hiperplasia "atípica"
Câncer prévio: risco 10xx maior.

Fatores de risco para o câncer de mama

Risco muito elevado

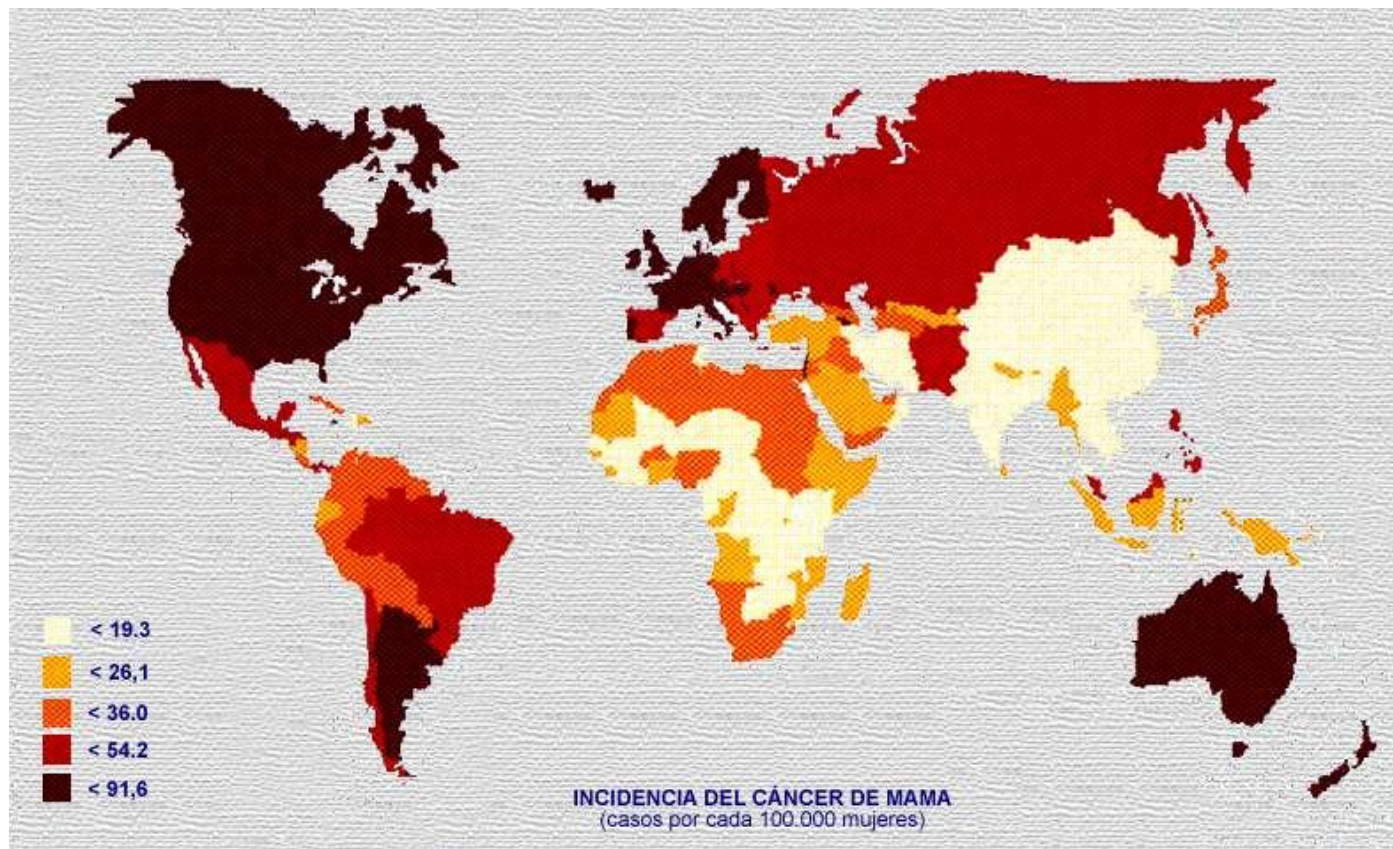
- Mãe ou irmã com câncer de mama na pré-menopausa.
- Antecedente de Hiperplasia atípica ou Neoplasia Lobular in Situ
- Susceptibilidade genética comprovada (mutação de BRCA1-2)

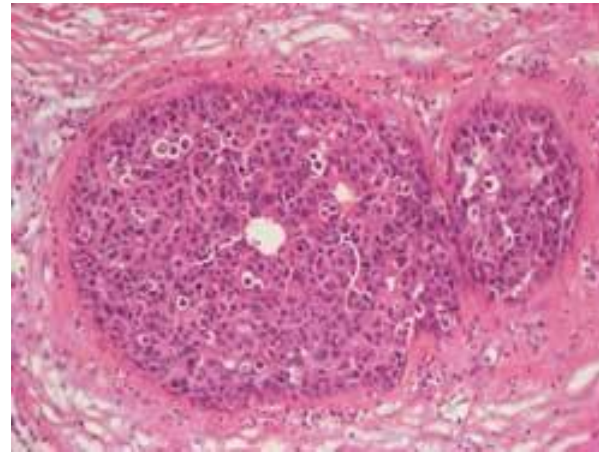
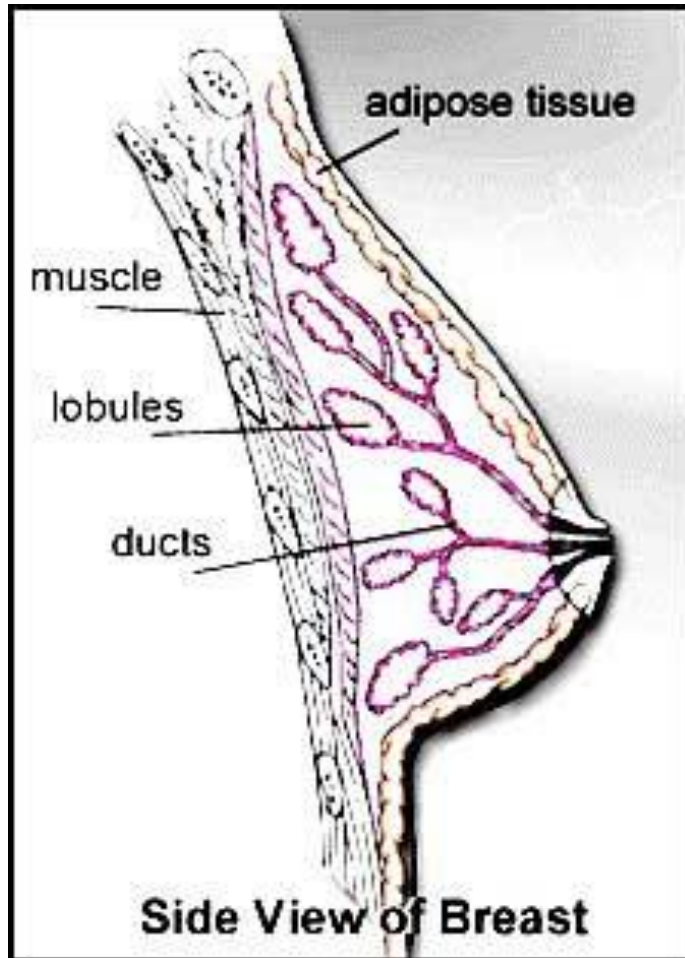
Risco moderadamente aumentado

- Mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa.
- Antecedente de Hiperplasia sem atipia ou Macroscistos apócrinos.

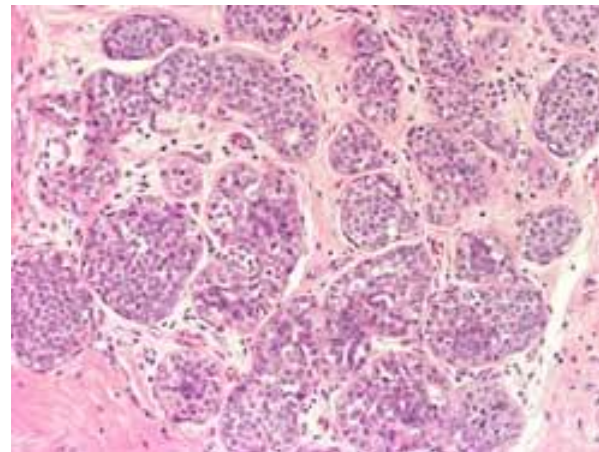
Risco pouco elevado

- Menarca precoce (< 12 anos)
- Menopausa tardia (> 55 anos)
- Terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos
- Obesidade





■ Proliferação celular em um Ducto.



■ Proliferação celular em um lóbulo

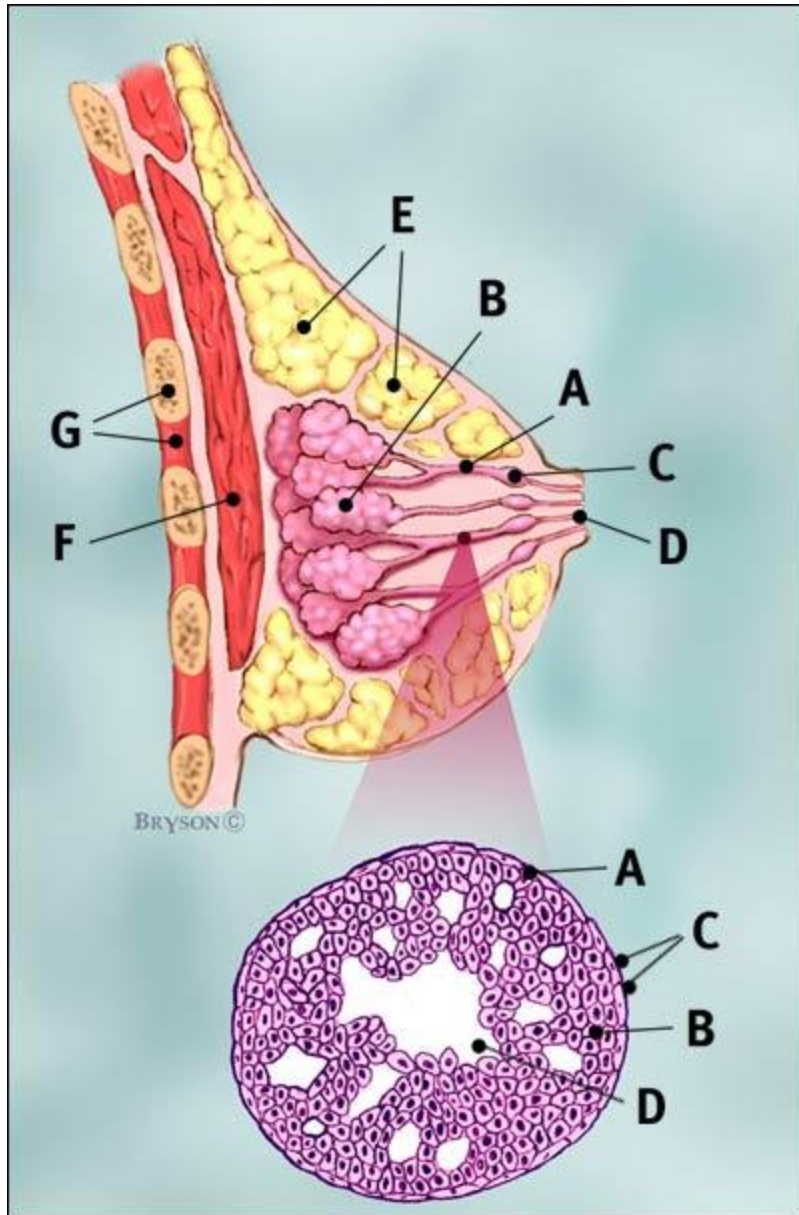
Carcinoma Ductal

Carcinoma Ductal in Situ

Essa lesão surge na unidade lobular do ducto terminal. Não ultrapassa a membrana basal glandular.

O Carcinoma Ductal in Situ apresenta 2 tipos histológicos principais:

- Comedocarcinoma
- Carcinoma Intraductal Não-Comedônico



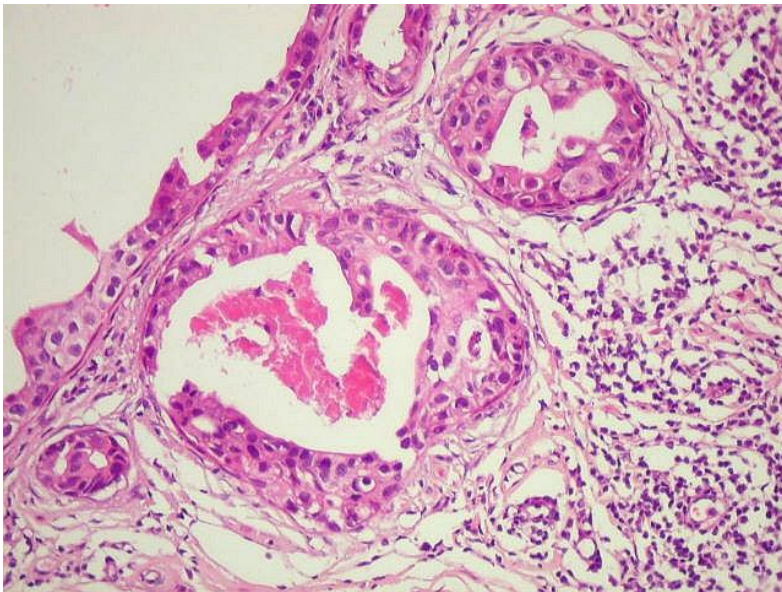
Carcinoma Ductal in Situ

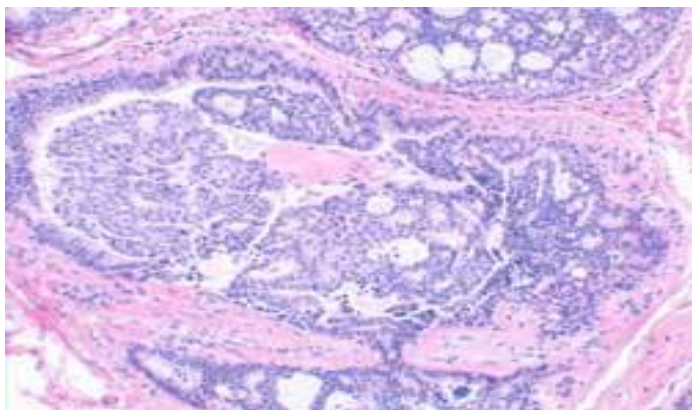




Comedocarcinoma

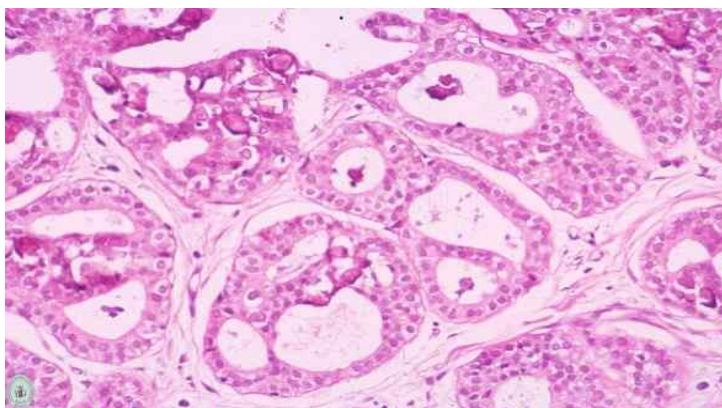
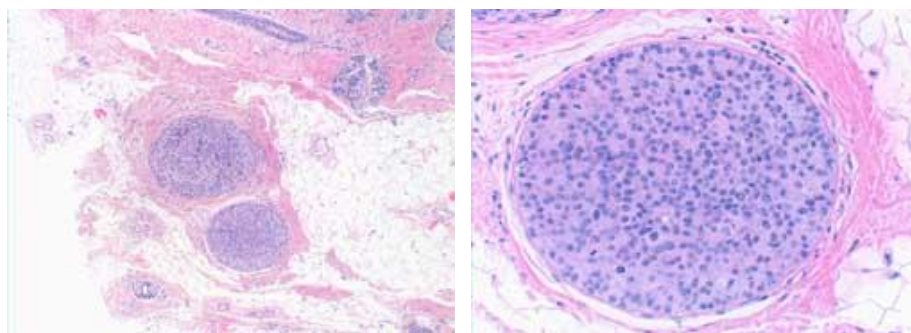
- Células pleomórficas grandes, citoplasma abundante eosinofílico, núcleos irregulares e nucléolos proeminentes.
- Centralmente necrosado: os debris necróticos podem sofrer calcificação distrófica.
- Ductos distendidos contendo detritos necróticos semelhantes a comedões.
- Inflamação crônica e resposta fibroblástica no estroma → são suficientes para causar uma massa clinicamente palpável e radiologicamente detectável



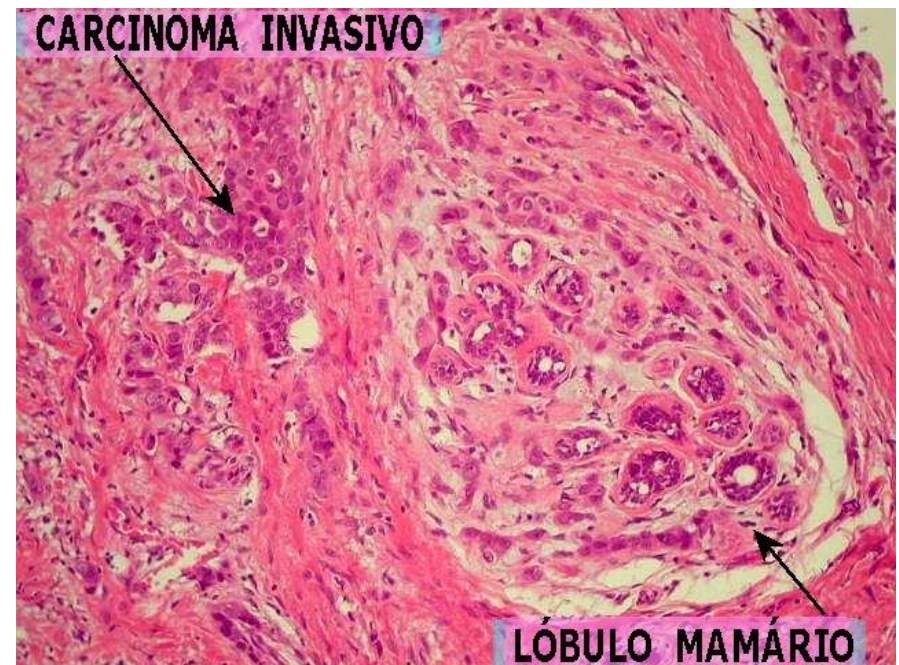
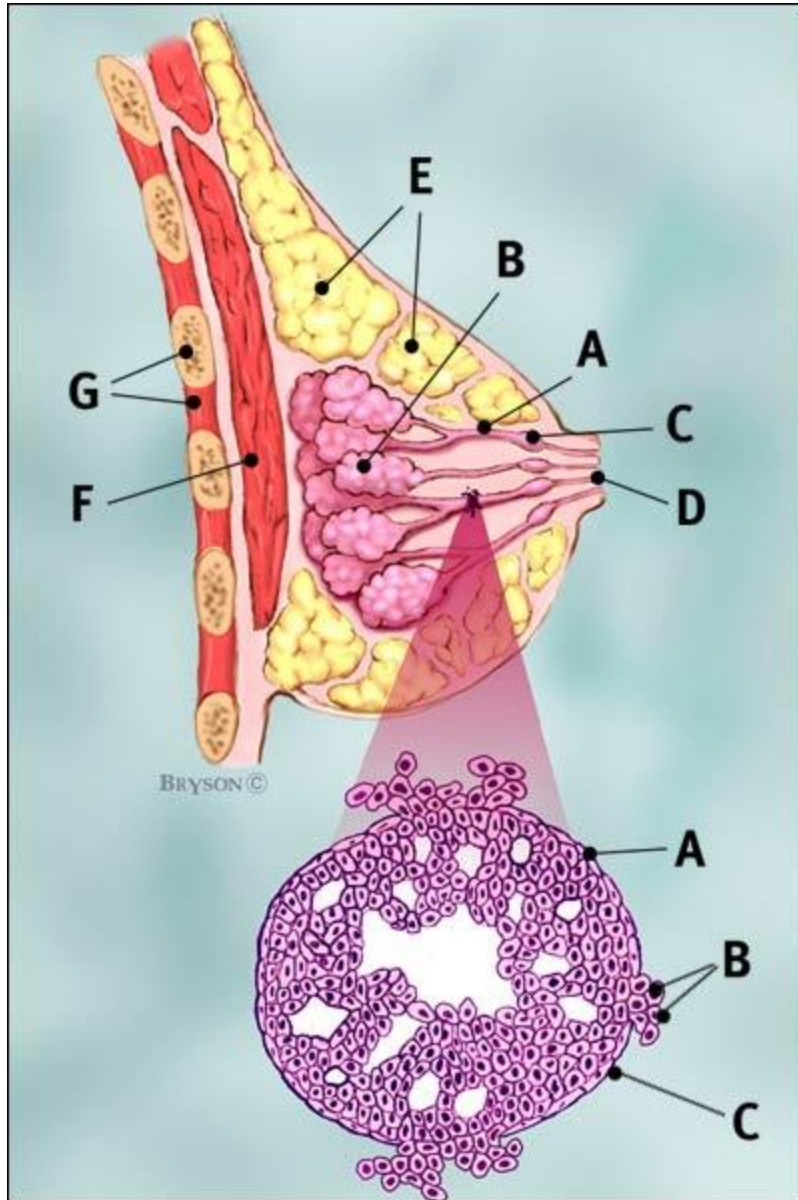


Carcinoma Intraductal Não-Comedônico

- Padrões: Micropapilar/ Sólido/ Cribiforme
- As células e os núcleos tumorais são menores do que no comedocarcinoma
- Menor probabilidade de resposta desmoplásica do que o Comedocarcinoma.
- Necrose mínima ou ausente



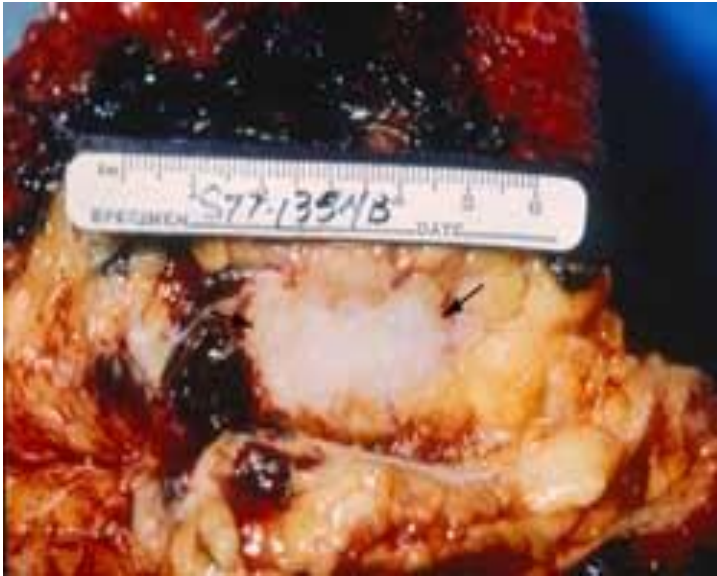
Carcinoma Ductal Invasivo



Carcinoma Ductal Invasivo

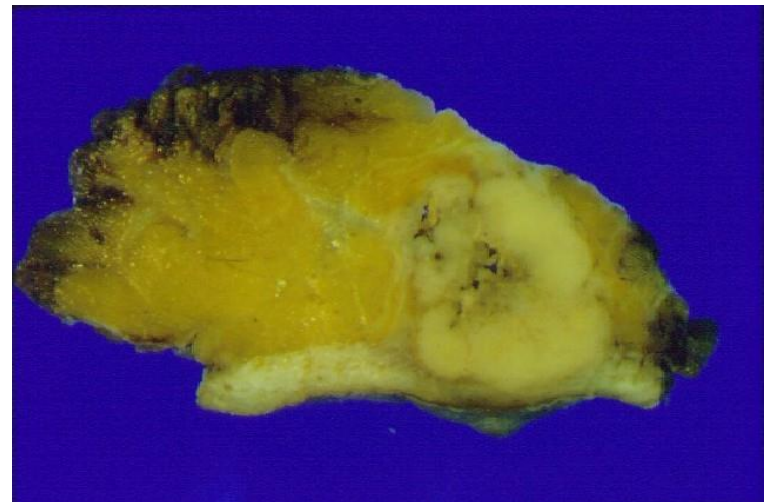
É a forma mais comum do câncer de mama.

- A invasão estromal por células malignas geralmente desencadeia uma acentuada proliferação fibroblástica
→ essa "desmoplasia" cria uma massa palpável que representa o sinal mais comum do Carcinoma Ductal.
- Apresenta-se como uma massa dura e fixa.



Macro

- Tumor firme e de bordas irregulares.
- Aos cortes: cinza-pálido e arenoso, com faixas amareladas e esbranquiçadas.





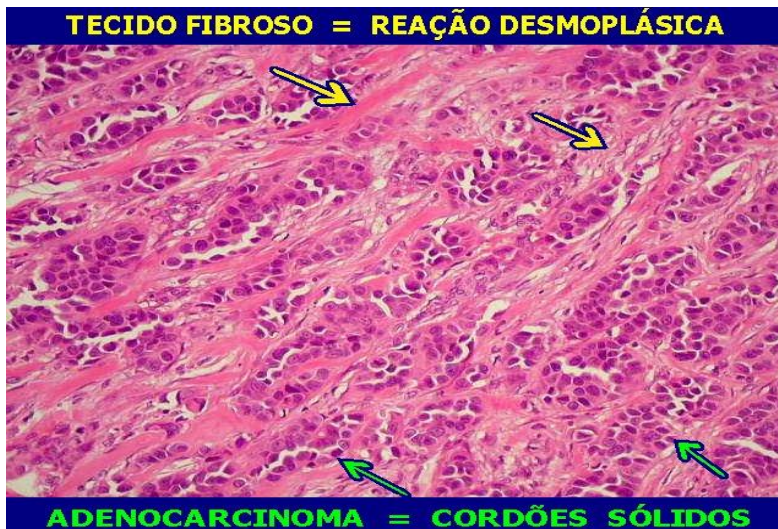
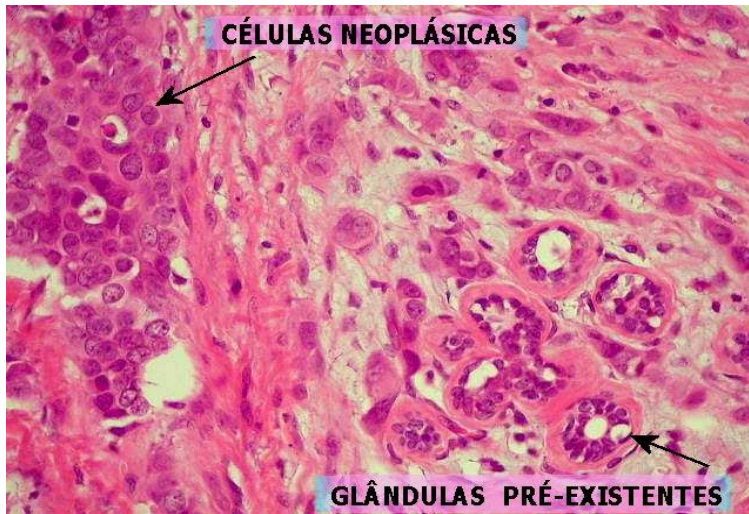
Carcinoma ductal invasivo. El tumor ocupa el centro de la mama

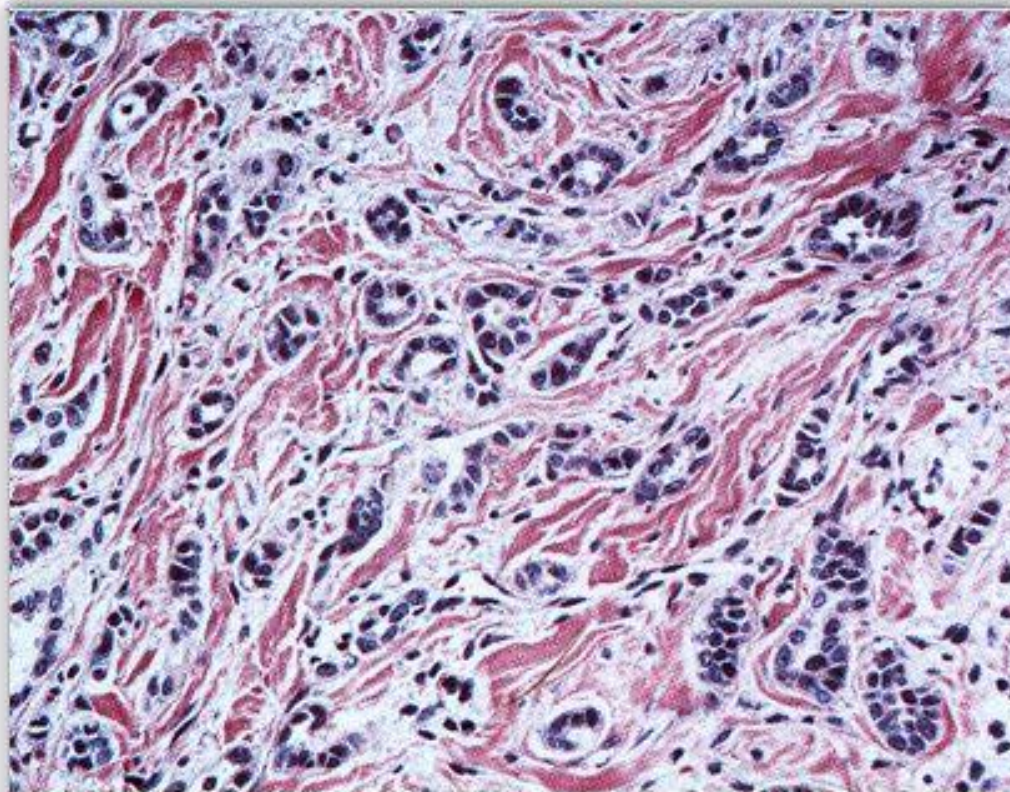
CARCINOMA DE MAMA

- Tamanho da lesão é variável de 10mm a 10cm.
- Apresentam configuração estelar ou nodular sem bordos muito definidos.

Micro

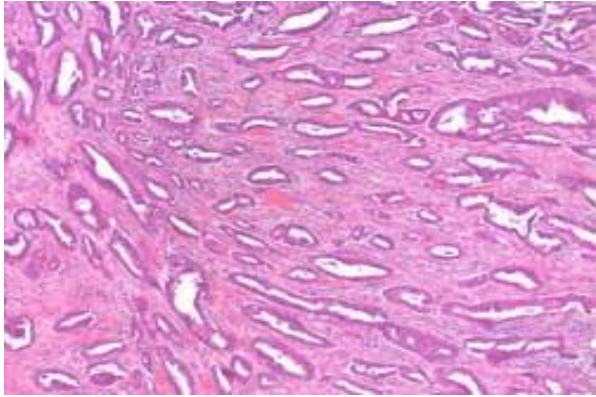
- Ninhos irregulares e cordões de células malignas, geralmente dentro de um estroma fibroso.
- Necrose tumoral (mal diferenciados)
- Camadas sólidas (mal diferenciados)
- Formam glândulas (bem diferenciados)





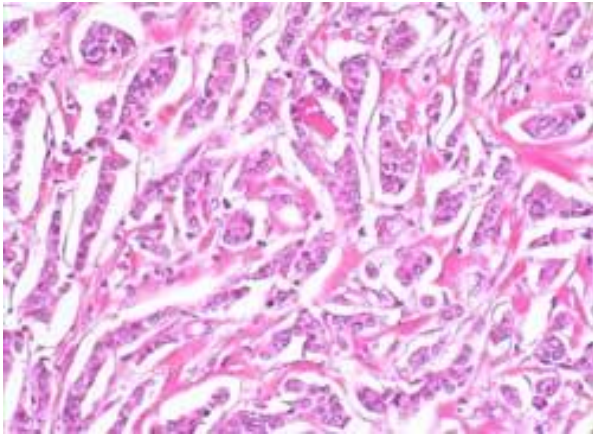
Carcinoma invasivo ductal de grado I

CARCINOMA DE MAMA

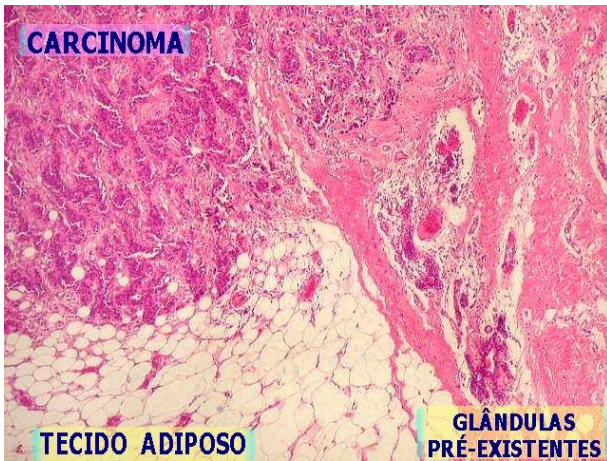


Carcinoma Ductal Invasivo

Bem Diferenciado - Padrão Tubular



Pobremente Diferenciado - Poucos túbulos, pleomorfismo nuclear e mitoses

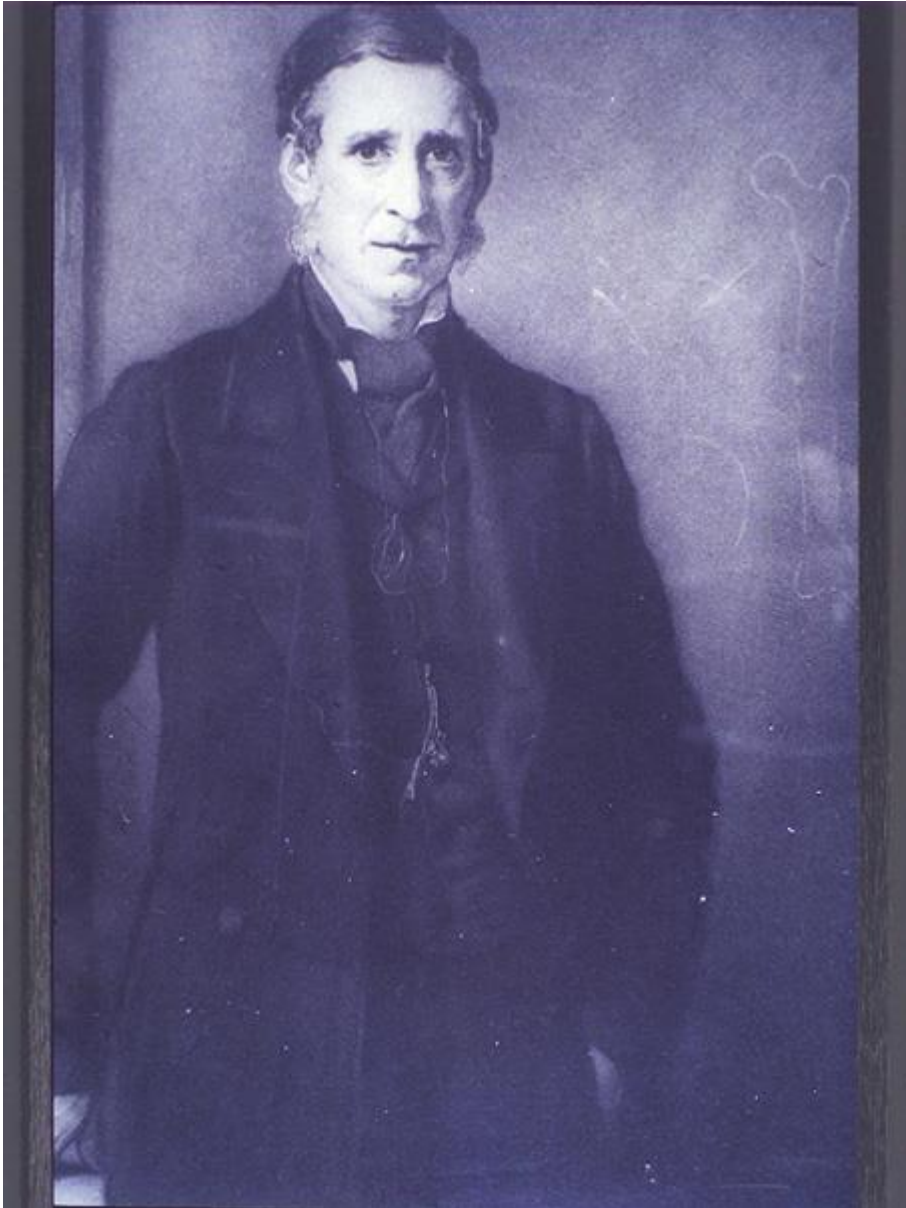


Infiltração do tecido adiposo por carcinoma

Doença de Paget do Mamilo

É uma variante incomum do Carcinoma Ductal, seja in Situ ou Invasivo, que se estende até envolver a epiderme do mamilo e da aréola.

- A lesão se deve à invasão da pele por células procedentes do tumor subjacente.
- Quando o tumor é palpável é quase sempre invasivo, afetando os gânglios linfáticos. Quando não palpável é quase sempre um carcinoma in Situ.
- O tipo histológico mais comum para este tumor é o Carcinoma Ductal Invasivo.



Sir Bartholomeu Paget

Descreveu a doença na
mama e nos ossos.



El pezón está enrojecido y con costras, usualmente asociado a un carcinoma

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

- Lesão eczematosa na pele da aréola e mamilo
- Mancha eritematosa que pode ser exudativa e com vesículas.



ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA



ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

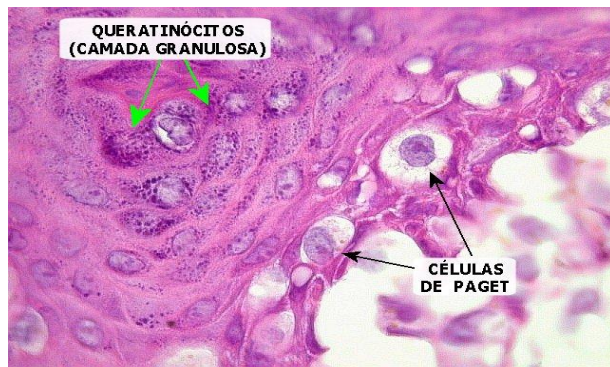
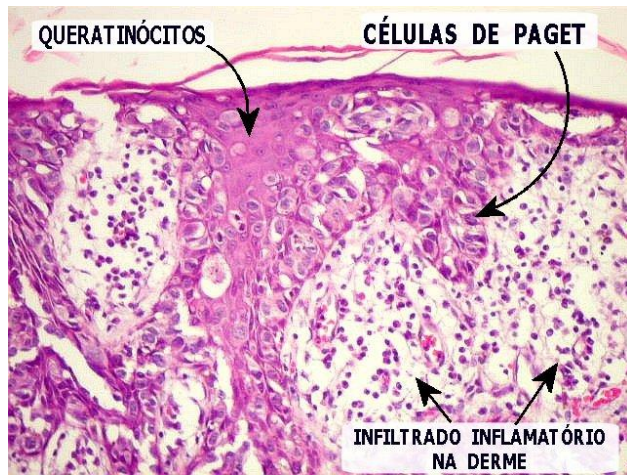


Macro

- Alteração eczematosa na pele do mamilo e aréola.
- Mamilo deformado e retraído
- Pele "em casca de laranja"



O aspecto da pele e a retração do mamilo deve-se à "desmoplasia", que traciona a pele.

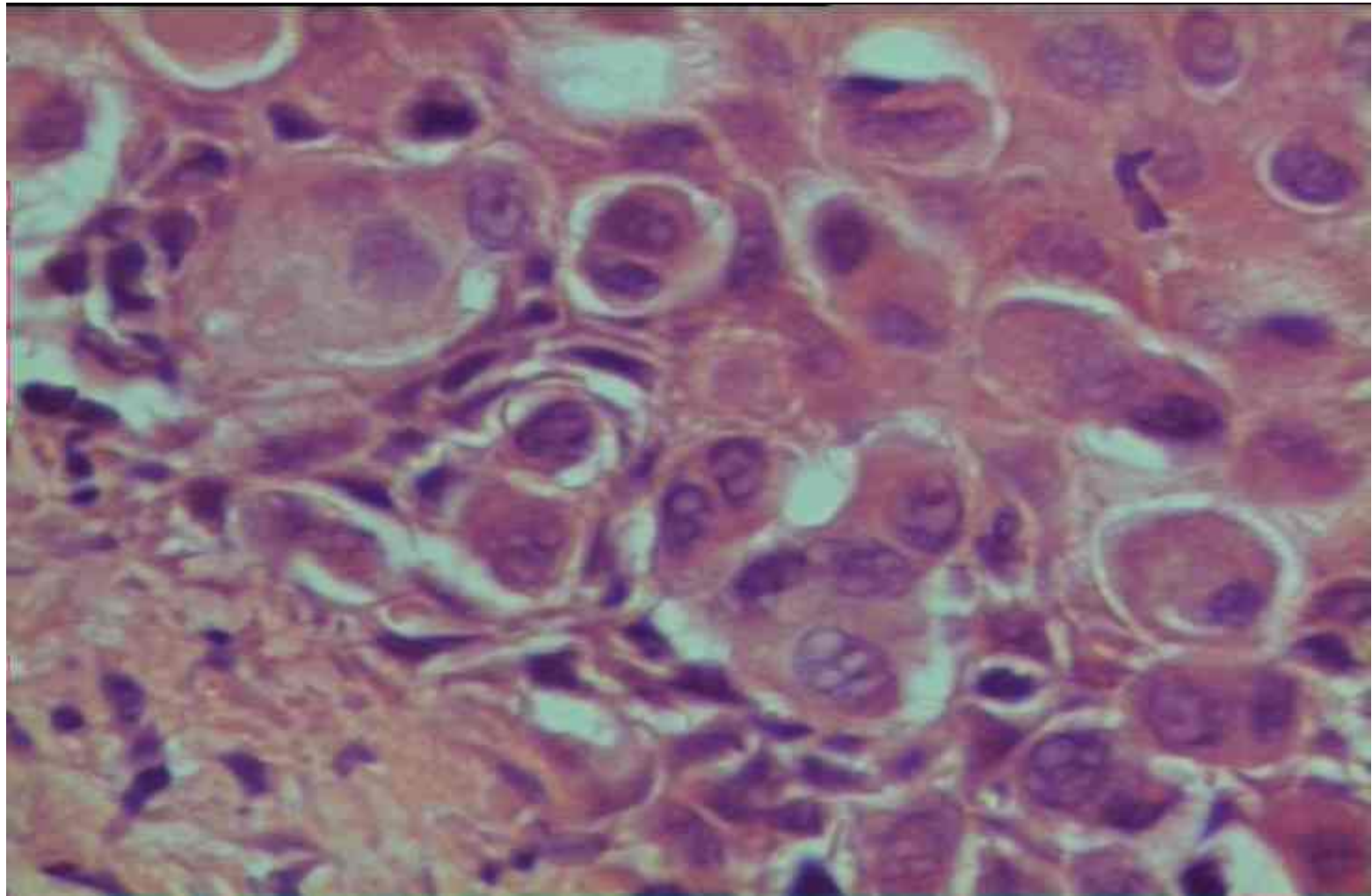


Micro

- Grandes células com citoplasma claro (células de Paget) provêm de um Carcinoma Ductal profundo
- Situam-se junto à camada basal da epiderme.
- Núcleo volumoso, nucléolo aparente, cromatina frouxa. As vezes, mitoses atípicas.



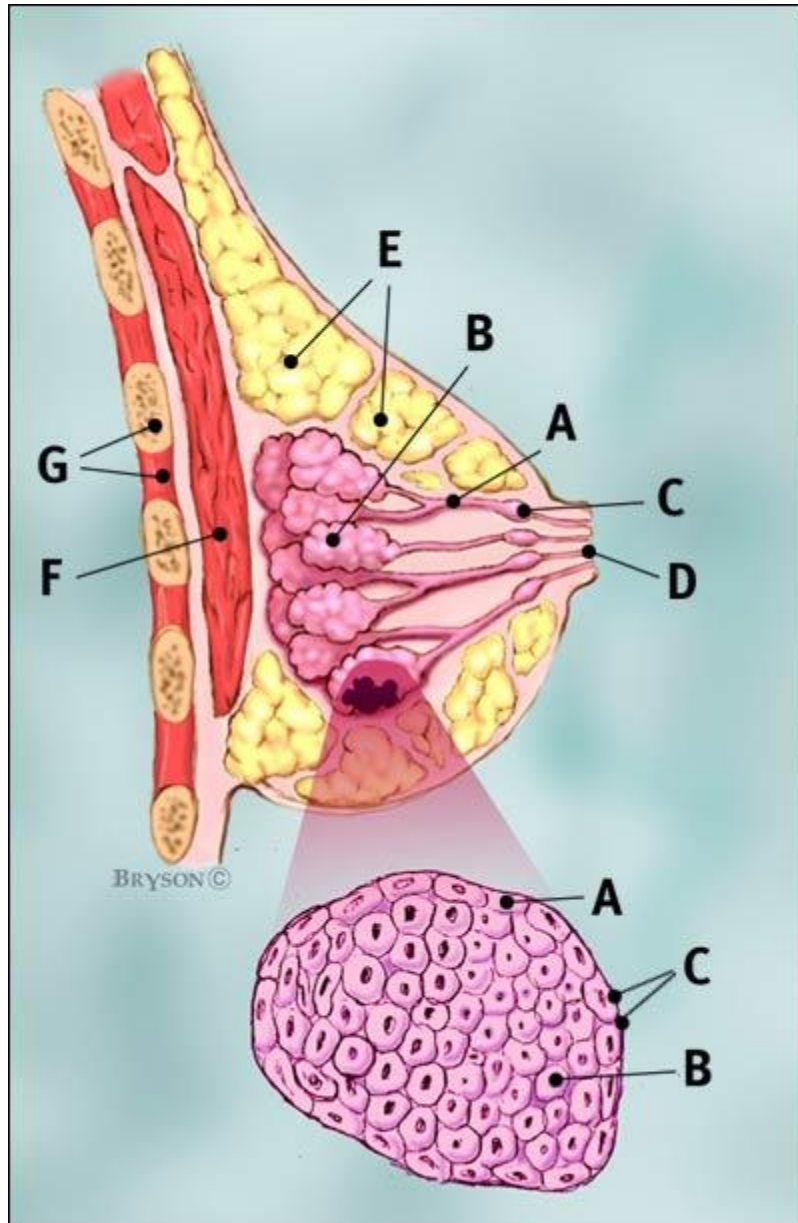
Paget's Disease of Nipple



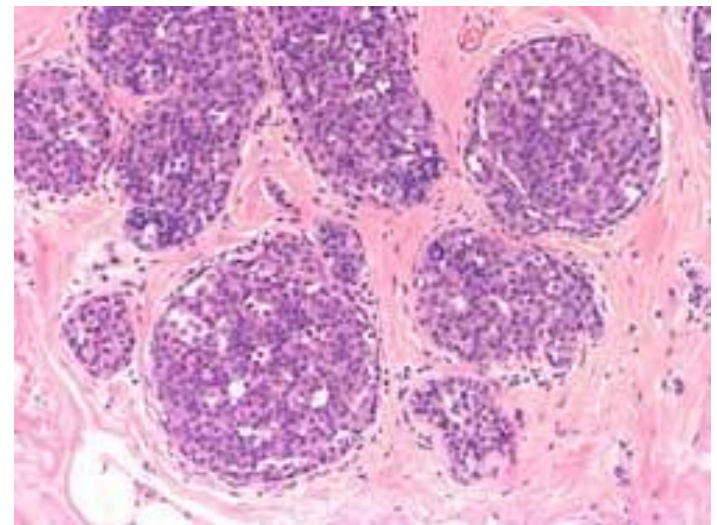
Carcinoma Lobular

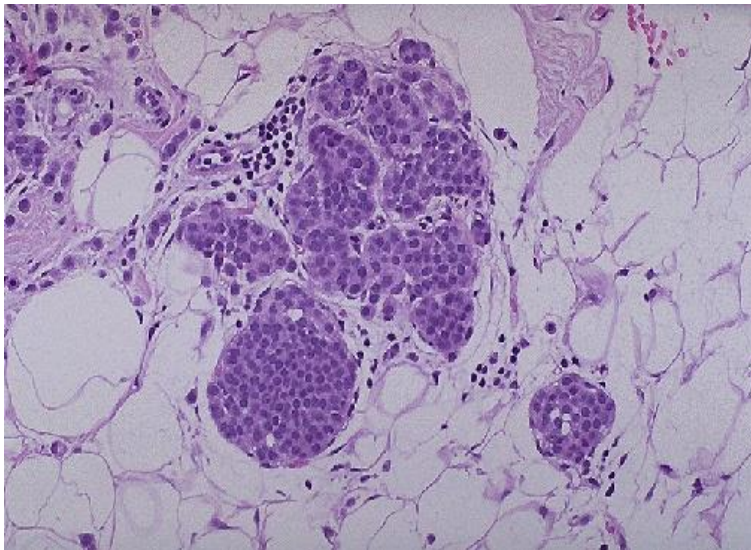
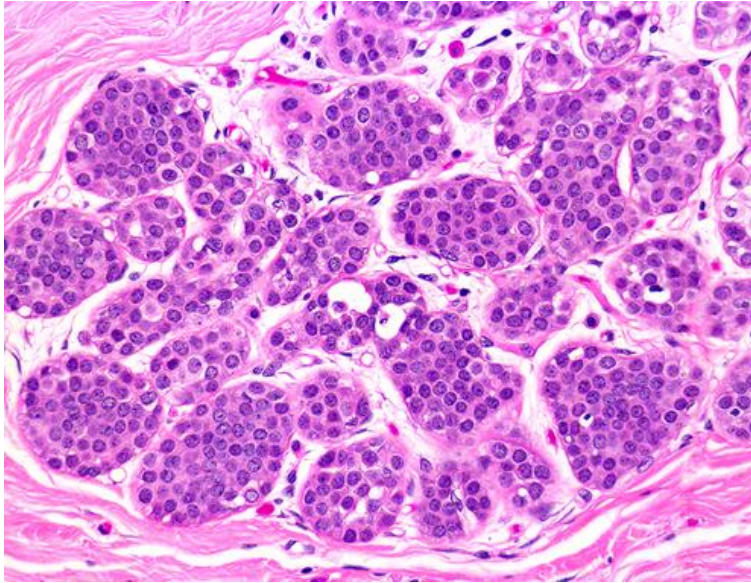
Carcinoma Lobular in Situ

- Origina-se na unidade lobular do ducto terminal.
- Não é raro estar presente em um achado "incidental" em uma biópsia recomendada devido a alterações benignas.
- Desenvolvem câncer invasivo: 20 a 30% das mulheres com carcinoma lobular in Situ que não receberam tratamento, nos 20 anos seguintes ao diagnóstico.



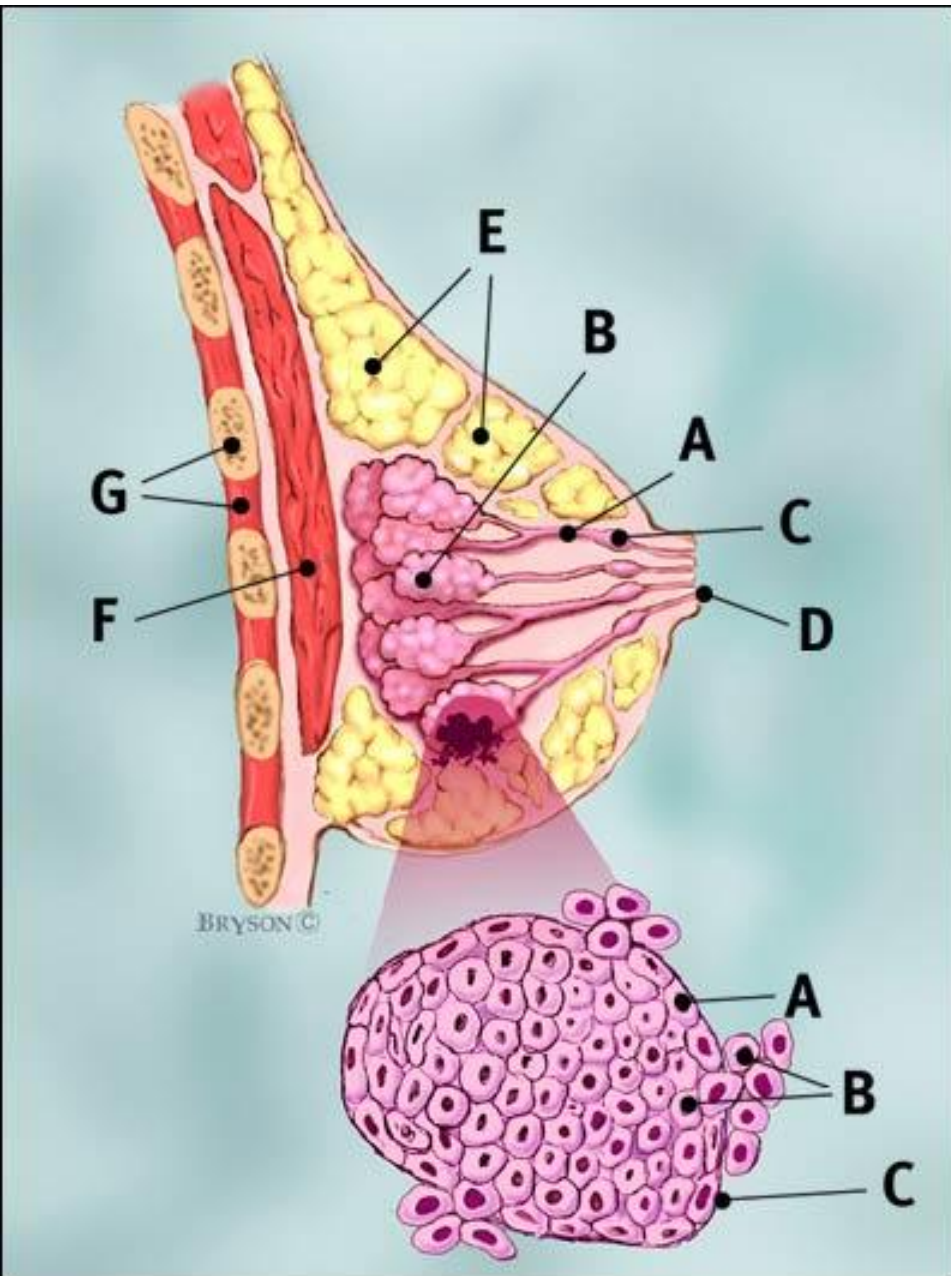
Carcinoma Lobular in Situ



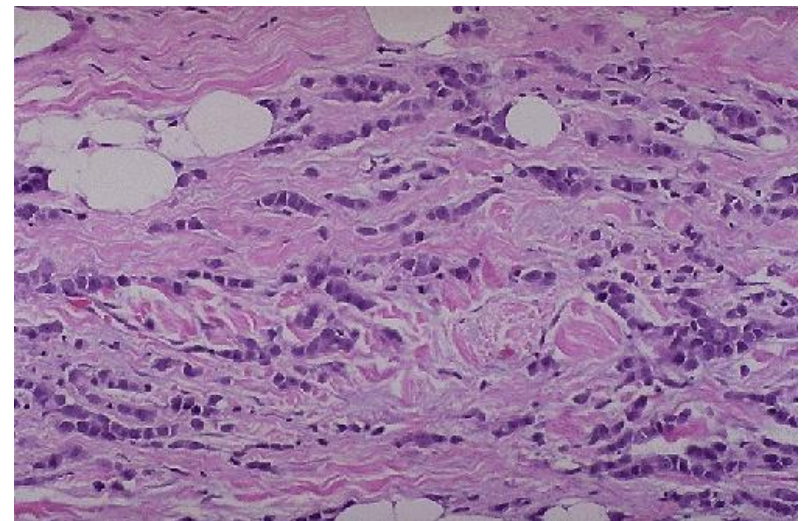


Carcinoma Lobular in Situ

- Células menores e mais monótonas que as do tipo ductal.
- Núcleos redondos e regulares e nucléolos diminutos.
- Não formam padrões papilares ou cribiformes => as células malignas apresentam-se como aglomerados sólidos.
- Não incita desmoplasia=> é menos provável, portanto que cause massa detectável.
- Geralmente sem necrose



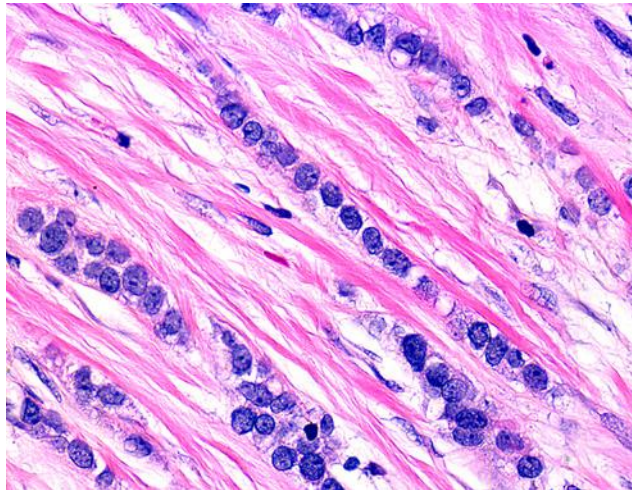
Carcinoma Lobular Invasivo



Carcinoma Lobular Invasivo

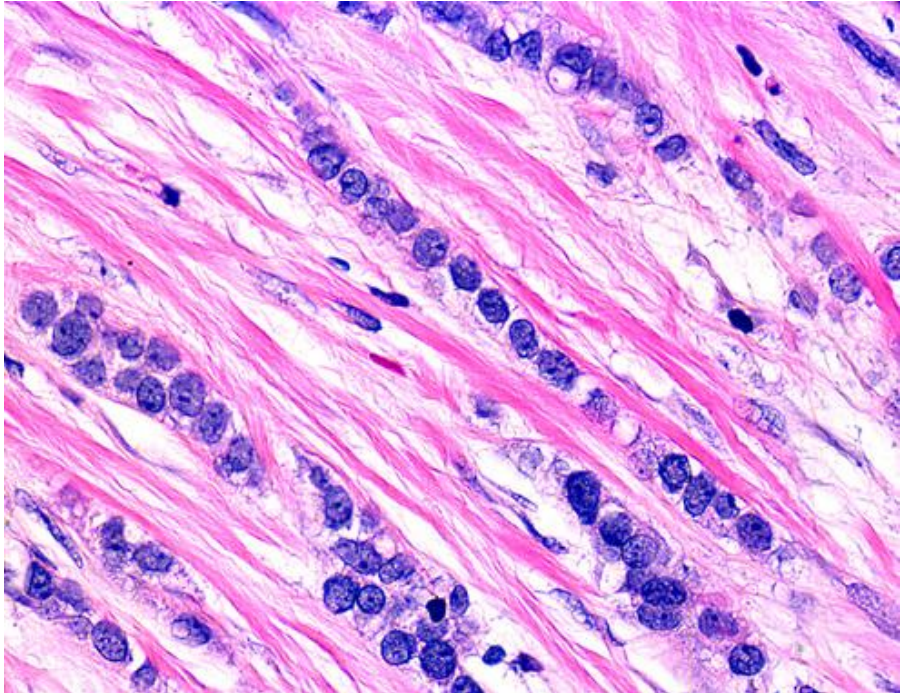
É a segunda forma mais comum de câncer de mama invasivo.

Pode ocorrer isolado ou mesclado em carcinoma ductal.



Macro

- Varia desde uma massa firme e distinta, similar ao carcinoma ductal a uma área mais sutil, difusa e endurecida => devido a quantidade de fibrose ser variável.



Micro

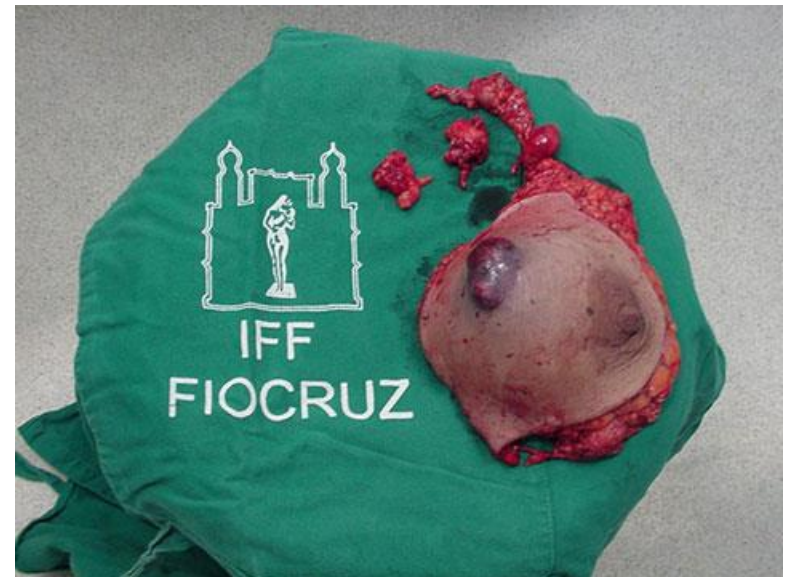
- Faixas isoladas de células malignas, infiltrando-se entre as fibras estromais => *filas indianas*.
- Células pequenas e irregulares idênticas às da forma in Situ.
- Rara a atividade mitótica.



Mastectomia: Técnica de Madden com dissecação axilar nos 3 níveis.

Micro: Carcinoma Lobular Invasivo do tipo sólido, com áreas extensas de necrose e hemorragia, comprometendo pele adjacente e poupando mamilo e músculos.

Linfonodos: 1:16



Evolução Clínica

Em geral, o câncer de mama é descoberto como massa indolor e solitária, ou através de mamaografia durante a triagem. Quanto mais idosa a paciente com lesão mamária isolada, maior a probabilidade de câncer.

Fatores Preditivos

São características clínicas, patológicas e biológicas usadas para estimar a possibilidade de resposta a um tipo particular de terapia adjuvante.

Fatores Prognósticos

São características clínicas, patológicas e biológicas do paciente e seu tumor que permitem prever evolução clínica, isto é, possibilidade de recorrência e sobrevida se o paciente não for tratado.

CLASIFICACION (ABREVIADA) TNM DEL CÁNCER DE MAMA

Tumor

- T1 Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
- T2 Tumor de más de 2 cm pero menos de 5 cm en su mayor dimensión
- T3 Tumor de más de 5 cm en su mayor dimensión
- T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel

Nódulos linfáticos regionales

- N0 No se palpan ganglios axilares
- N1 Ganglios axilares movibles en el lado del tumor
- N2 Ganglios axilares fijos en el mismo lado en ausencia de metástasis clínicamente evidentes
- N3 Metástasis en los ganglios infra- o supraclaviculares

Metástasis

- MX No se pueden evaluar metástasis distantes
- M0 No hay metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

ESTADIOS CLINICOS

Estadio I	T1, N0, M0 ó T2, N0, M0
Estadio IIA	T1, N1, M0 ó T2, N0, M0
Estadio IIB	T2, N1, M0 ó T3, N0, M0
Estadio IIIA	T1, N2, M0 ó T2, N2, M0 ó T3, N1-N2, M0
Estadio IIIB	T4, N0-N1-N2, M0
Estadio IIIC	Cualquier T, N3, M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Fatores Prognósticos

1. Metástases para linfonodos

O estado dos linfonodos axilares constitui o fator mais importante para o prognóstico.

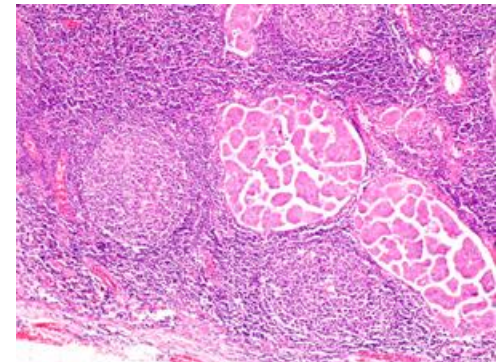
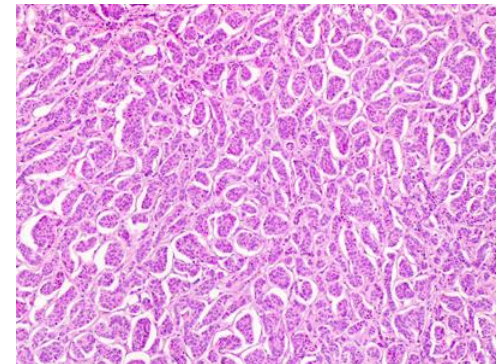
Taxa de sobrevida livre da doença por 10 anos:

Sem comprometimento: 70 a 80%

Com 1 a 3 linfonodos: 35 a 40%

Com mais de 10 linfonodos: 10 a 15%

O tamanho do depósito metastático (macrometástases X micrometástase de menos de 0,2 cm) e a presença de invasão através da cápsula também constituem indicadores de prognóstico mais sombrio.



2. Doença localmente avançada

Invasão pele e Músculo esquelético

3. Tamanho do tumor

Mais de 98% das mulheres com tumores menores de 1 cm sobrevivem durante 5 anos.

4. Subtipos histológicos

A sobrevida de 30 anos em mulheres com tipos especiais de carcinomas invasivos (tubulares, colóides, medulares, papilares e lobulares) é de mais de 60%, em comparação com menos de 20% para mulheres com cânceres sem tipo especial (Carcinomas ductais).

5. Grau do tumor

Sistema de BLOOM & RICHARDSON: mais comumente utilizado.

Combina: Grau nuclear / Formação de túbulos / Taxa mitótica.

6. Invasão linfovascular

Associado à presença de metástases para linfonodos.
Constitui fator prognóstico sombrio.

7. Taxa de proliferação

Marcadores de proliferação celular: Ki-67, PCNA

8. Receptores de Estrogênio

Receptores são moléculas proteicas localizadas na superfície das células.

O Estrogênio ativa os receptores, havendo regulação do **crescimento, proliferação e diferenciação celular** no epitélio normal da mama e estão presentes nos tumores de mama hormônio-dependentes.

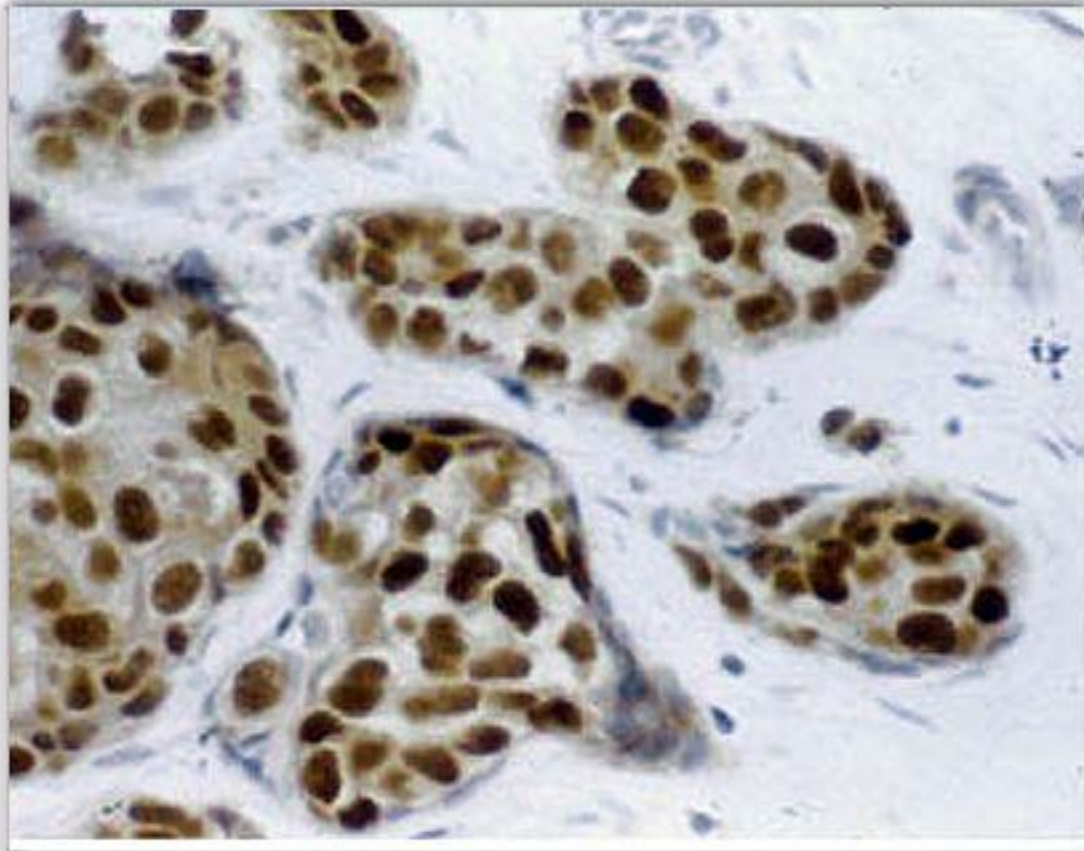
Sem Estrogênio a célula cancerosa não é estimulada a crescer e pode morrer.

RE positivo

- Sobrevida maior
- Bom prognóstico: diminui 20% ao ano => em 10 anos a significância estatística desaparece.
- 70% dos tumores com RE positivo regridem após manipulação hormonal. Tratamento com Tamoxifen

RE negativo

- Baixa diferenciação tumoral
- Alta taxa de proliferação celular
- Sobrevida menor
- Melhor beneficiados com relação ao Tratamento Quimioterápico



Un alto porcentaje de los carcinomas son positivos para los receptores
estrogénicos y de progesterona

CARCINOMA DUCTAL INVASIVO

9. Expressão de Oncogenes ou perda da expressão de genes supressores tumorais

Oncogene C-erb-B2

- Expressão aumentada é mau prognóstico
- Ocorre em 20% dos cânceres de mama
- Há aumento da atividade metastática das células que o expressam
- Alto índice de recidiva precoce
- Maior propensão à metástase
- Maior resistência às drogas quimioterápicas

Gene Supressor tumoral p53

- Mutação do p53 estão associadas a comportamento mais agressivo e prognóstico desfavorável.

10. Proteases

As Proteases do estroma degradam a matriz extracelular → assim, o maior conteúdo de Proteases sugere um prognóstico mais sombrio.

11. Angiogênese

Angiogênese => é um processo de desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes ou células precursoras endoteliais derivadas da medula óssea

Existe uma correlação entre a densidade vascular e o desenvolvimento subsequente de metástases.

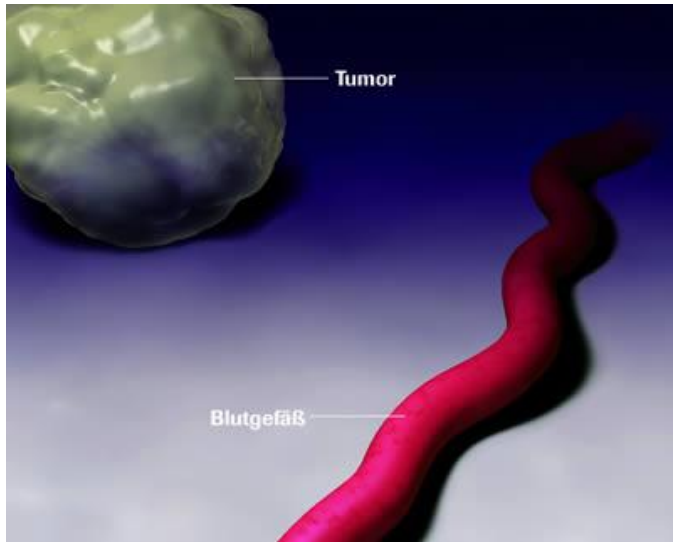
- Marcador de angiogênese: Fator VIII
- O tecido que requer suprimento de sangue produz sinais (estímulos angiogênicos) → células endoteliais respondem através de:

Produção de proteases

Proliferação

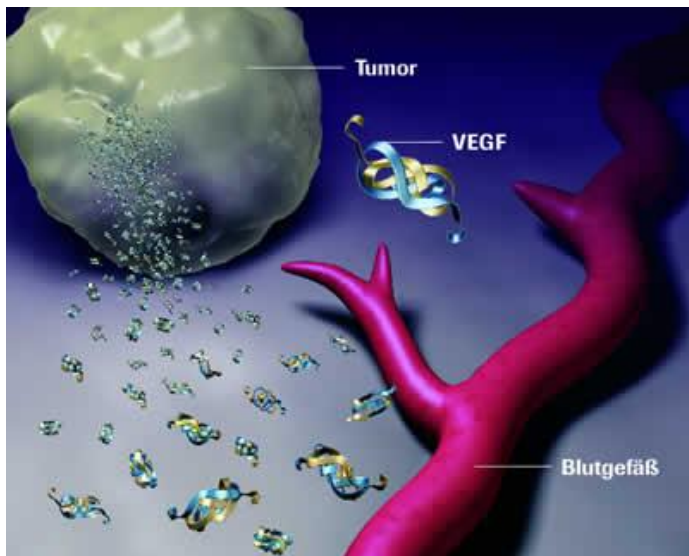
Formação de tubos

Migração

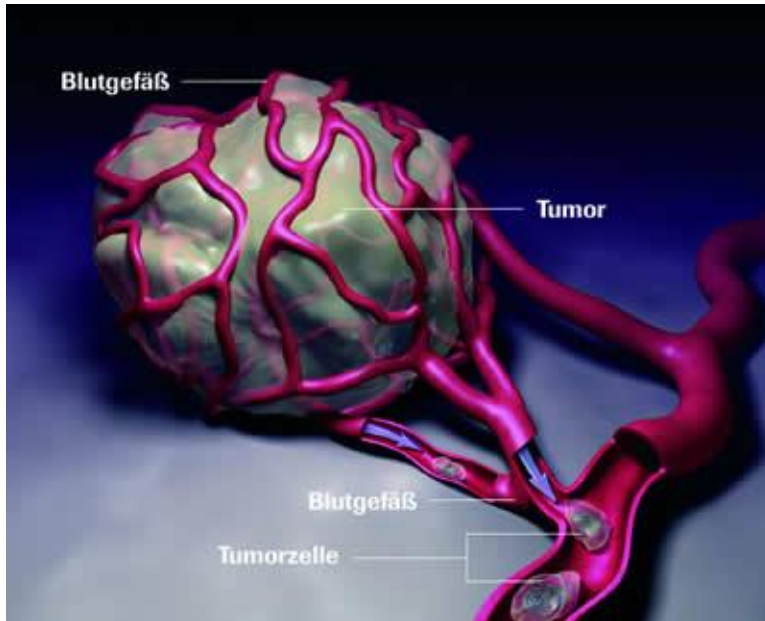


Angiogênese

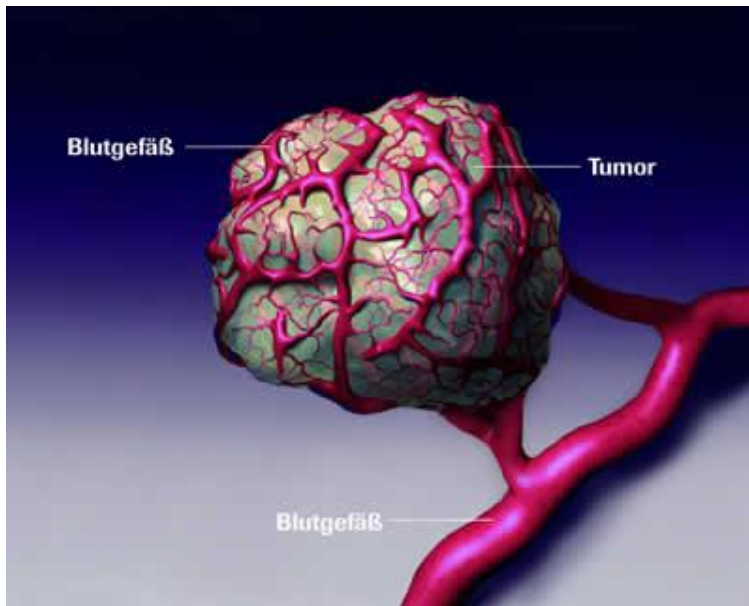
- Um tumor grande precisa de suprimento sanguíneo.

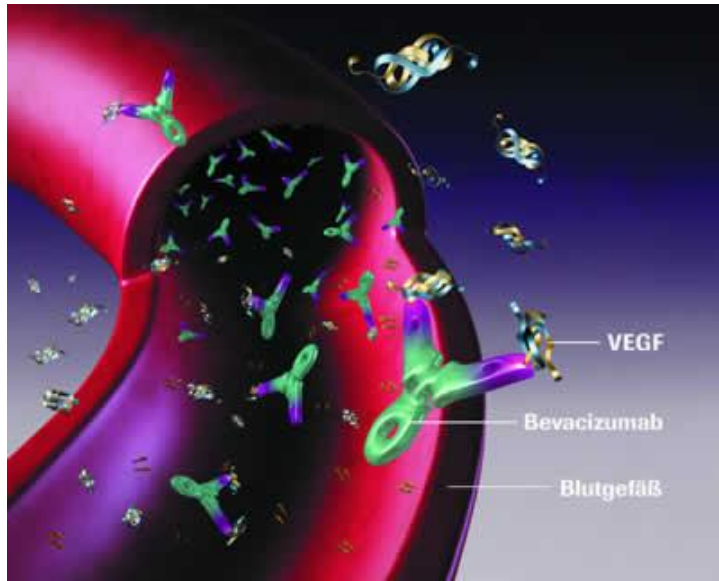


- O tumor produz VEGF que desencadeia o processo de neoformação vascular.



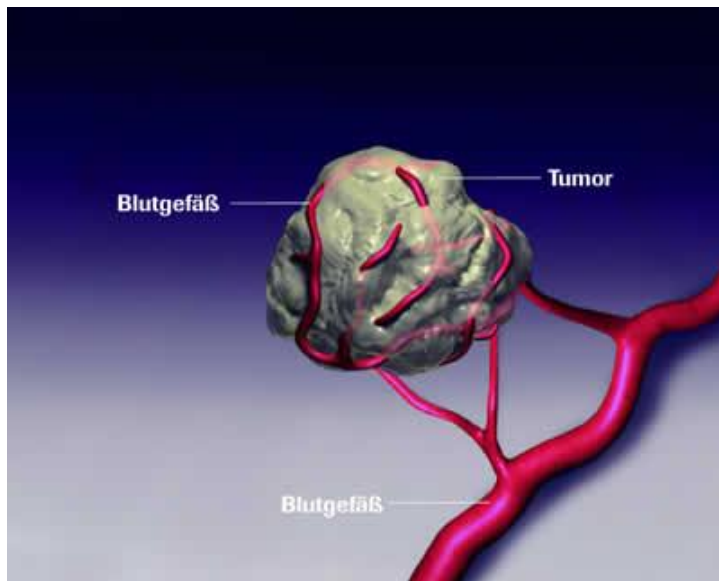
- A nova formação e a preservação promovem crescimento do tumor e aumenta o risco de metástase





- Ac apropriados retém e bloqueiam o VEGF.

A **Herceptina** (Trastuzumab) é uma proteína que alerta o sistema imune.



- Se o VEGF é bloqueado as células endoteliais morrem. Gradualmente o tumor degenera e regride.

Herceptina (Trastuzumab)

É uma proteína que :

- Ataca os receptores HER 2 das células cancerosas.
- Bloqueia os sinais de crescimento.
- Alerta o sistema imune para destruir as células cancerosas.

Usualmente, a Herceptina não ataca outro tipo de proteína, causando poucos efeitos colaterais.

Herceptina e Quimioterapia

São 2 espécies diferentes de medicamento, ambos efetivos contra o estágio II, III e IV do câncer de mama HER2 positivo.

Atuam em diferentes caminhos e podem atuar juntos ou um após o outro.

A quimioterapia interfere no crescimento e reparo das células cancerosas, mas pode afetar células normais.

A associação de Herceptina + Quimioterapia pode ser muito efetiva em mulheres com metástases e estágios tardios do câncer de mama de HER 2 positivo.

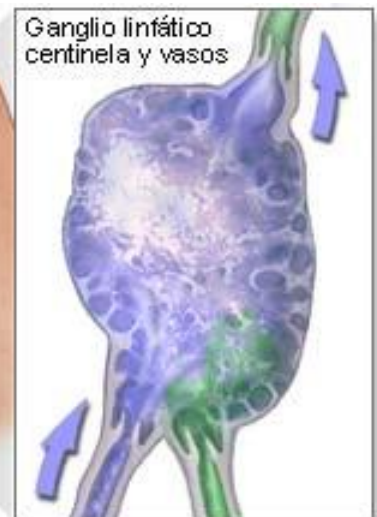
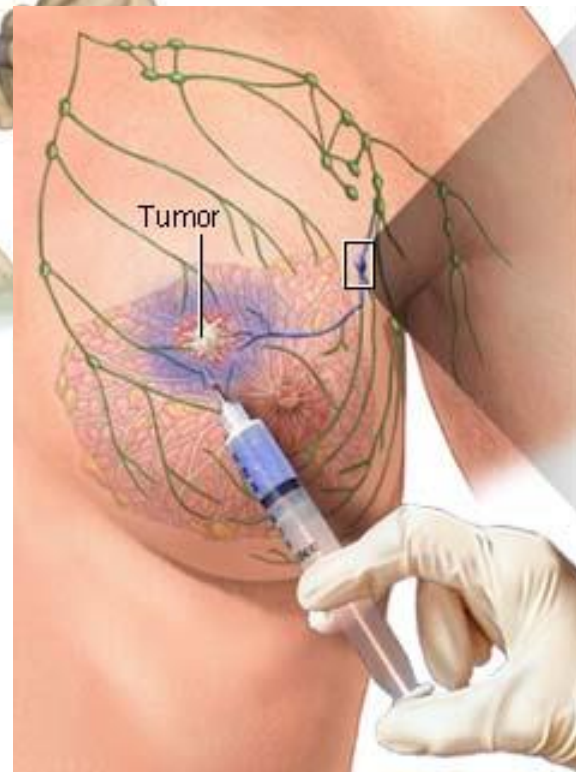
Tamoxifen

É uma droga que age contra o câncer de mama
Hormônio-Receptor positivo.

- Reduz o risco de câncer de mama voltar após cirurgia de Carcinoma Ductal in Situ e estágios iniciais de doença invasiva.
- Ajuda a prevenir osteoporose e mantém oníveis baixos de colesterol.
- Diminui o risco de um novo câncer em estágio inicial.
- Usado 1X ao dia por 5 anos.

Biópsia com agulha

Biopsia con aguja:
Se emplea una aguja
para extraer de la
protuberancia la muestra
de tejido y líquido, la
cual luego se analiza



Las válvulas permiten
que los fluidos pasen
solamente en una
dirección

Linfonodo Sentinela

También conocida como tumorectomía, la biopsia abierta es un procedimiento quirúrgico en el que se extrae la totalidad o parte de una masa y se la examina para hallar malignidades

Tumorectomía

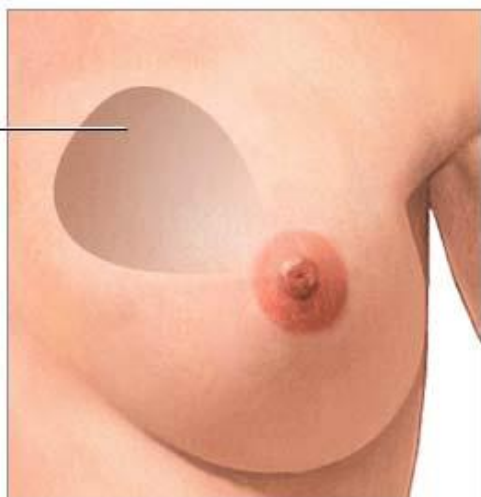


Tumor de seno



Se extirpan el tumor y el tejido circundante

En la mastectomía segmentaria, se extrae el cáncer junto con un segmento o área más amplia de tejido mamario normal



Mastectomía Segmentar

Mastectomía radical modificada

ADAM.



Mama

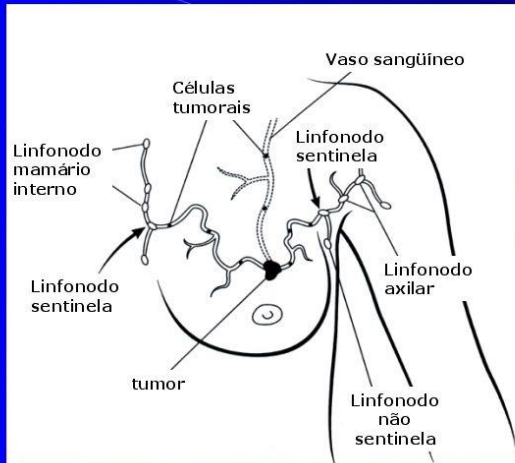
Ganglios linfáticos

Extirpación de la mama y los ganglios linfáticos afectados

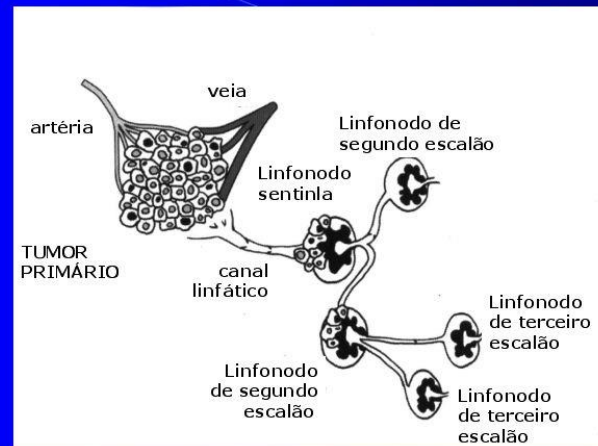


Mastectomía Radical

CONCEITO DE LINFONODO SENTINELA



CONCEITO DE LINFONODO SENTINELA



VIAS DE INJEÇÃO DO RADIOFÁRMACO

sub-dérmica

intra-tumoral

peri-tumoral

