



SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Regional São Paulo

**Impresso
Especial**

7220994390-DR/SPM
Soc. Bras. de
Mastologia

.....CORREIOS.....

FECHAMENTO AUTORIZADO
PODE SER ABERTO PELA ECT



ANO XV - Nº 86 - ABRIL 2010

Editorial

Lesões precursoras e carcinoma ductal *in situ*

A glândula mamária sofre alterações fisiológicas em períodos da vida da mulher de maneira regular sem concomitância com processo patológico. No entanto alterações patológicas desde cistos simples, totalmente benignos até o aparecimento do câncer podem desenvolver-se na mama feminina. Atenção especial deve ser dada às lesões proliferativas com ou sem atipias, pelas dificuldades diagnósticas e pelas controvérsias em relação ao tratamento. Assim as hiperplasias ductais e lobulares, adenose esclerosante, cicatrizes radiais entre outras, devem ser estudadas de maneira específica realizando diagnóstico diferencial por imagem e por anatomia patológica com o câncer e ainda avaliando sua evolução para a malignidade. Em relação às lesões proliferativas intra-lobulares o limite entre hiperplasia atípica e carcinoma *in situ* é discordante entre patologistas ou são consideradas patologia única. São lesões subclínicas geralmente associadas a alterações mamográficas be-



Dr José Ricardo P. Rodrigues

Coordenador do Centro de Mastologia "Prof. Dr Laurival A De Luca"
Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

nignas e na maioria das vezes acometendo múltiplos lóbulos. A evolução para câncer gira em torno de 1,5% por ano podendo originar tanto Ca lobular ou ductal. Tavassoli classifica estas lesões em LIN 1, LIN 2 e LIN 3, de acordo com características histológicas sendo a transformação para o câncer mais comum em LIN 2 e LIN 3, enquanto LIN 1 o risco é mínimo. O tratamento é controverso variando desde vigilância rigorosa até mastectomia profilática bilateral. Não menos polêmicas são as lesões proliferativas intra ductais. Estas abrangem hiperplasia colunar atípica, hiperplasia ductal

atípica e carcinoma ductal *in situ* (CDIS), nos seus 3 graus na dependência de atipia celular e necrose. A evolução do CDIS de baixo ou alto grau para carcinoma invasor pode variar de 40% a 50% respectivamente. Também podem apresentar dificuldade diagnóstica diferencial em relação à anatomia patológica, mas os exames de imagem são mais consistentes com a presença de microcalcificações suspeitas. O rastreamento mamográfico sem dúvida aumentou a incidência desta patologia. O índice prognóstico de Van Nuys pode ser utilizado como esquema de tratamento embora alguns mastologistas prefiram definir em cada caso a melhor conduta terapêutica. Mastectomia (com reconstrução imediata), cirurgia conservadora mais radioterapia ou o uso de tamoxifeno adjuvante podem ser utilizados. Nesta reunião discutiremos as controvérsias diagnósticas e terapêuticas em relação às lesões proliferativas epiteliais com apresentação de casos clínicos e participação de estudiosos da patologia mamaria.

**Abri
l
2010**



SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA REGIONAL SÃO PAULO

Presidente: Dr. Ivo Carelli Filho; Vice – Presidente: Dr. César Cabello dos Santos; 1º Secretário: Dr. Afonso Celso Pinto Nazário;

2º Secretário: Dr. Vilmar Marques de Oliveira; 1º Tesoureiro: Dr. Rubens Murilo Athayde Prudêncio;

2º Tesoureiro: Dr. José Ricardo Paciência Rodrigues

Editores: Anastasio Berritini Jr., Carlos Ruiz, Fábio Bagnoli, Giuliano Mendes Duarte, Guilherme Novita, Gustavo Zucca Matthes, Renato Torresan Rogério Fenile

LESÕES PRECURSORAS

Lesões Precursoras em Mama

Lesões precursoras da mama, segundo a OMS, são proliferações epiteliais heterogêneas tanto do ponto de vista biológico quanto clínico. Essas lesões, representadas por neoplasias intraductais, possuem, dependendo do acúmulo de alterações genéticas, maior ou menor potencial de risco de progressão para carcinoma invasivo. É, portanto, de fundamental importância, o entendimento da patogênese desse grupo de lesões quando o objetivo é a profilaxia do câncer de mama.

Vários estudos, comparando as alterações do DNA, entre as lesões proliferativas e as neoplasias invasivas, comprovam que as alterações/hiperplasias de células colunares com atipias (atipia epitelial plana), as neoplasias lobulares e as hiperplasias ductais atípicas (HDA), apresentam alterações cromossômicas (ganhos e deleções) comuns àquelas encontradas nos carcinomas invasivos de baixo grau. Esses achados são evidências da progressão das lesões precursoras para carcinoma invasivo.

É importante mencionar a discordância diagnóstica (HDA x CDIS; HDA x HDSA), que pode chegar a 37%, mesmo entre patologistas especialistas em doenças da mama. O diagnóstico morfológico da HDA baseia-se em dois critérios distintos: 1) limite de tamanho da lesão (até 2 mm); 2) presença, na lesão, de alguns critérios histológicos para o diagnóstico de carcinoma ductal in situ, mas não todos, independentemente do tamanho da lesão. Peter Rosen defende que o diagnóstico de CDIS deve basear-se sempre nos aspectos morfológicos, independentemente do tamanho, pois este não alteraria o comportamento biológico da lesão. Os achados moleculares recentes demonstram características superponíveis entre o CDIS e HDA indicando, provavelmente, tratar-se da mesma lesão, pelo menos do ponto de vista biológico. Na atualidade, contudo, os



Dra. Ana Paula Torres Schor

Patologista Associada da Consultoria em Patologia;
Diretora do Laboratório da FOSP;
Doutora em Patologia Mamária pela FMUSP.



Dr. Carlos E. Bacchi

Consultoria em Patologia, Botucatu e São Paulo

patologistas ainda fazem distinção morfológica entre HDA e CDIS. A HDA apresenta aspectos morfológicos superponíveis à hiperplasia ductal sem atipias e ao CDIS. A pesquisa de citoceratinas basais (CK 5/6 e CK14) e luminais (CK 8/18), auxiliam no diagnóstico histológico definitivo entre as lesões precursoras. As lesões atípicas (HDA/CDIS) apresentam predomínio de citoceratinas luminais (CK 8/18), enquanto as hiperplasias sem atipias expressam os dois tipos de citoceratinas (CK5/6 e CK8/18, por exemplo), com discreto predomínio da basal, em arranjo mosaicoforme. Esse padrão se assemelha às unidades ductolobulares terminais da mama normal. A expressão de citoceratinas luminais, nas lesões atípicas, relaciona-se com as características biológicas da lesão, que pertence à via carcinogênica dos carcinomas de baixo grau. Essas neoplasias são provavelmente originadas de células progenitoras mais diferenciadas, que expressam marcadores de diferenciação celular completa (citoceratinas luminais, receptor de estrogênio e baixa atividade proliferativa).

As neoplasias lobulares (NL) (hiperplasia lobular atípica e carcinoma lobular in situ), por sua vez, apresentam aspecto morfológico distinto, caracterizado por proliferação de pequenas

células, em arranjo sólido, uniformes entre si, com perda de adesão celular, e ocorrem nas unidades lobulares e ductos mamários. As NL são consideradas lesões precursoras com baixo potencial de evolução para carcinoma lobular invasivo.

A atipia epitelial plana apresenta alterações morfológicas (tamanho e forma do núcleo, polarização nuclear, nucléolo) e arquiteturas diversas (monocamada, arranjo micro-papilar, características das micro-papilas). Esses critérios são até certo ponto subjetivos. Não há ainda marcadores tumorais com utilidade clínica para caracterizar esse tipo de lesão precursora.

Embora tenha havido avanços nas últimas décadas no conhecimento da carcinogênese mamária, é importante salientar que ainda há dificuldade entre os patologistas em caracterizar morfológicamente, com precisão, as lesões precursoras da mama. Consequentemente ainda é desafiador selecionar pacientes que se beneficiariam de tratamentos profiláticos e quais seriam as estratégias terapêuticas para essas lesões. Muitos estudos genéticos ainda serão necessários para refinamento da classificação morfo-clínico-molecular dessas lesões com repercussão na prática clínica.

LESÕES PRECURSORAS

Lesões Precursoras do Câncer de Mama

Os avanços tecnológicos e interpretativos na radiologia tem freqüentemente levado à identificação de anormalidades que eventualmente transcendem seu conhecimento e conseqüências. Exemplos incluem a angiografia diagnóstica antes dos bypasses e dos stents e, mais recentemente dos pequenos nódulos pulmonares em exames de tomografia com cortes finíssimos dos pulmões, de evolução e caracterização incertas.

Creio que um fenômeno semelhante possa estar ocorrendo conosco quanto cada vez menores anormalidades são identificadas e biopsiadas e o diagnóstico anatomopatológico mostra aspectos de importância incerta, incluindo as lesões precursoras, as neoplasias intraepiteliais (“in situ”) e mesmo carcinoma invasivo de baixo grau. No geral são achados de exames de rotina anuais ou de rastreamento.

Podemos citar a identificação e subsequente biópsia das micro calcificações que nos levou a diagnosticar mudanças proliferativas e neoplasias intraepiteliais (“in situ”) numa quantidade muito grande sem que, com isso, tivéssemos uma redução dos tumores de alto grau, invasivos e que oferecem risco à vida das pacientes e também e concomitantemente houvesse redução da mortalidade por câncer de mama.

Antes do advento da mamografia, o diagnóstico do câncer de mama era feito através de biópsia cirúrgica. Abria-se e ou era câncer invasivo ou não era. Menos de 3% dos tumores eram intraepiteliais (“in situ”), sendo freqüen-



Dr Cláudio Rossi
Médico da Nova Medicina Diagnóstica

temente achado incidental. Quando o tumor se manifestava como massa palpável geralmente era tumor de alto grau nuclear do tipo comedo.

Hoje, dos tumores de mama diagnosticados nos Estados Unidos, de 20 a 25% são neoplasias intraepiteliais (“in situ”), de baixo grau ou intermediário, sendo a grande maioria deles detectados como focos de micro calcificações (um terço das biópsias praticadas nos Estados Unidos são por conta de focos de micro calcificações). Pari passu, sua contribuição para a redução da mortalidade foi estimada em 5% (Laszlo Tabár em Junho 2009), pois considera-se que apesar de algumas dessas lesões progredirem para invasão, elas continuam mantendo suas características de baixo grau, seus receptores de estrogênio positivos e sua suscetibilidade aos tratamentos endócrinos (moduladores de receptores estrogênicos e inibidores da aromidase). Por

outro lado, as micro calcificações que se apresentam como ramificadas, com distribuição linear a mamografia, nas biópsias são identificados tumores intraepiteliais (“in situ”), de alto grau que mais rapidamente podem progredir para a invasão como tumor de mais alto grau e potencialmente letal. A ressonância magnética tem sua aplicação na distinção entre os tumores de baixo e alto grau. Nos de baixo grau a ressonância tem baixa sensibilidade, diferente da detecção dos tumores de alto grau que são mais facilmente detectáveis, pela sua necessidade de um maior fluxo sanguíneo e pela avidéz ao gadolínio.

A chegada das biópsias guiadas por imagem, das mamas veio fazer da análise histopatológica uma arte maior que simplesmente informar ser o câncer intraepitelial (“in situ”), ou invasivo.

Jackman e Liberman foram os primeiros a demonstrar a presença de hiperplasia ductal atípica (ADH), nas biópsias percutâneas estava associada com a neoplasia intraepitelial (“in situ”), geralmente de baixo grau nas biópsias cirúrgicas. Hoje sabemos que as biópsias com ADH, neoplasia intraepitelial lobular (“carcinoma lobular “in situ””), ou hiperplasia lobular atípica tem 20% de incidência de neoplasia intra-epitelial ductal (“carcinoma ductal “in situ””), e ocasionalmente carcinoma invasivo de baixo grau, quando da excisão cirúrgica.

Essas alterações proliferativas são consideradas como precursores da neoplasia intraepitelial (“in situ”), assim



AmpliChip® CYP450

Exame com tecnologia *microarray* capaz de verificar 28 polimorfismos nos genes metabolizadores CYP2D6 e CYP2C19: genes que metabolizam 25% dos fármacos existentes. Inovação Salomão & Zoppi.



Mais informações:
www.lsz.com.br
Central de Atendimento: (11) 5576.7878

como a neoplasia intra-epitelial ductal (“carcinoma ductal “in situ””), pode ser considerada como precursora do carcinoma invasivo de baixo grau. Num follow-up de 30 anos mostrou-se que essa transição entre lesão intra-epitelial ductal de baixo grau (“carcinoma ductal “in situ””), para carcinoma invasivo de baixo grau ocorria entre 30 e 40% das vezes.

Os modelos de evolução do câncer de mama fazem uma separação fundamental entre neoplasia ductal e lobular. Nesse modelo a Hiperplasia ductal usual caminharia para Hiperplasia Ductal Atípica, que caminharia para neoplasia intra-epitelial ductal e finalmente para o carcinoma ductal invasivo. Porém, estudos moleculares e genéticos recentes, incluindo marcadores imunohistoquímicos, indicam que a hiperplasia ductal atípica e as neoplasias intraepiteliais de baixo grau são clonicamente mais próximas da neoplasia intraepitelial lobular do que da neoplasia intra-epitelial ductal de alto grau ou do carcinoma ductal invasivo e, enquanto a hiperplasia ductal usual é heterogênea na expressão dos marcadores, a hiperplasia ductal atípica e a neoplasia intra-epitelial ductal de baixo grau são clonicamente mais homogêneas. A dificuldade é prever se essas entidades, dentro desse espectro de neoplasias de baixo grau, irão evoluir para outra entidade que ameaça a vida do paciente ou não.

Infelizmente há inúmeras outras entidades histológicas diagnosticadas nas biópsias de fragmento que estão associadas ao câncer quando da excisão cirúrgica. Elas compreendem um largo espectro de modificações proliferativas epiteliais tais como a neoplasia lobular, tanto a hiperplasia atípica quanto a neoplasia intraepitelial lobular, que não tem correlação mamográfica, a hiperplasia ductal atípica, a lesões esclerosantes, entre elas a cicatriz radiada, as lesões papilares (papilomas com ou sem atipia), Atipia plana, alteração de células colunares, com ou sem atipia e hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma. Alguns desses achados histológicos, como a neoplasia lobular, não tem representação mamográfica ou mesmo alterações na ressonância, sendo mais freqüentemente identificadas nas biópsias de focos de

calcificações do que nas biópsias de massas ou palpáveis ou identificadas ao exame ultrassonográfico. O aumento do número de biópsias percutâneas associado ao aumento do volume de tecido retirado por agulhas cada vez mais grossas e assistidas por sistemas de vácuo, a melhora da identificação das micro calcificações na mamografia digital e o aumento do número de cortes examinados pelos patologistas faz com que essas entidades sejam freqüentemente identificadas, além do fato de que nossos patologistas estão cada vez mais preparados para esses diagnósticos, lembrando que muitas dessas alterações sequer eram conhecidas ou reconhecidas há 10 anos. Assim como o número e complexidade dessas entidades aumentou, aumentaram também as indicações para a ampliação cirúrgica dessas lesões borderline, levando a um trabalho maior, a um custo maior, para todos. Não nos esqueçamos que o não-diagnóstico do câncer de mama nos Estados Unidos é a maior causa de processos contra médicos. E, ao mesmo tempo, que a introdução do rastreamento de mama com mamografia reduziu a mortalidade por câncer de mama em 30% desde 1990.

Com relação à sugestão de excluir do rastreamento mamário mulheres abaixo dos 50 anos, vale lembrar que a cada 556 mamogramas realizados se diagnostica um câncer invasivo na faixa dos 40 aos 50 anos. Ainda com referência à sugestão de fazer-se o rastreamento a cada 2 anos em mulheres entre 50 e 74 anos fará com que se perca entre 19% e 33% detectáveis no rastreamento anual. Cerca de 85% das imagens suspeitas são esclarecidas com incidências adicionais. Somente 2% das pacientes são submetidas à biópsia da área suspeita.

Enquanto isso os radiologistas devem estar satisfeitos com a indicação do rastreamento mamográfico como uma das cinco maiores inovações nas últimas três décadas, juntamente com a ressonância, a tomografia, a angioplastia com balão e as estatinas.

References

- Duffy SW, Tabár L, Vitak B, et al
The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1755-1760.
- Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL
The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ

- of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005;103(12):2481-2484.
- Esserman L, Shieh Y, Thompson I
Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;302(15):1685-1692.
- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM
Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350(14):1430-1441.
- Kuhl CK
Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images? *Radiology* 2009;253(2):281-283.
- Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ, Finkelstein SJ, Marzoni FA Jr
Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology* 1994;193(1):91-95.
- Lieberman L, Cohen MA, Dershaw DD, Abramson AF, Hann LE, Rosen PP
Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(5):1111-1113.
- Cohen MA
Cancer upgrades at excisional biopsy after diagnosis of atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle biopsy: some reasons why. *Radiology* 2004;231(3):617-621.
- Betsill WL Jr, Rosen PP, Lieberman PH, Robbins GF
Intraductal carcinoma: long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 1978;239(18):1863-1867.
- Pinder SE, Ellis IO
The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)—current definitions and classification. *Breast Cancer Res* 2003;5(5):2
- Karssemeijer N, Bluekens AM, Beijerinck D, et al
Breast cancer screening results 5 years after introduction of digital mammography in a population-based screening program. *Radiology* 2009;253(2):353-358.
- Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, et al
Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 1992;16(12):1133-1143.
- Sickles EA
Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases. *Radiology* 1991;179(2):46
- Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Sickles EA
Short-interval follow-up mammography: are we doing the right thing? *J Natl Cancer Inst* 2003;95(6):418-419.
- Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM
Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision? *Radiology* 2002;224(2):548-554.
- Jackman RJ
Controversies in percutaneous biopsies. Presented at the 9th postgraduate course of the Society of Breast Imaging, Colorado Springs, Colo, April 26-29, 2009.
- Kassirer JP
Our stubborn quest for diagnostic certainty: a cause of excessive testing. *N Engl J Med* 1989;320(22):1489-1491.
- Smith-Bindman R, Chu PW, Miglioretti DL, et al
Comparison of screening mammography in the United States and the United Kingdom. *JAMA* 2003;290(16):2129-2137.
- Hall FM
Computer-aided mammography screening [letter]. *N Engl J Med* 2009;360(8):836.
- Wong-You-Cheong J
Invited commentary. *RadioGraphics* 2008;28(7):1887-1889.
- Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM
Occult papillary carcinoma of the thyroid: a “normal” finding in Finland—a systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56(3):531-538.
- Godoy MC, Naidich DP
Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 2009;253(3):606-622.
- Mori M, Rao SK, Popper HH, Cagle PT, Fraire AE
Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a probable forerunner in the development of adenocarcinoma of the lung. *Mod Pathol* 2001;14(2):72-84.

LESÕES PRECURSORAS

Lesões Proliferativas sem Atipias e Relação com o Câncer de Mama

Mulheres portadoras de doença benigna da mama, particularmente aquelas classificadas como proliferativas, têm sido anteriormente relacionadas com o aumento do risco para desenvolvimento do câncer de mama.

As lesões benignas da mama apresentam-se sob várias formas, com características que vão desde cistos mamários até alto grau de proliferação celular, tanto do estroma como do epitélio. Essas alterações apresentam uma interface entre o normal e o câncer, que podem englobar uma evolução tecidual estimulada por fatores endógenos, como a expressão genética e hormonal, e ainda exógenos, como hábito e estilo de vida, meio ambiente, dieta e outros.

Literatura recente demonstra uma associação entre lesões benignas heterogêneas e múltiplas com o câncer de mama, dependendo da idade da mulher. (Cheng J et al., 2009).

Entre as lesões benignas as mais frequentemente lembradas com relação à associação com câncer são as hiperplasias sem e com atipias, os papilomas, a adenose esclerosante e a lesão radial.

Lesão proliferativa sem atipia é caracterizada por aumento numérico das células mamárias em relação ao normal, sem alteração de ordem morfológica ou arquitetural (Page, 1987).

A lesão proliferativa mamária tem origem única (tanto a ductal quanto a



Dra. Edna Marina Cappi Maia

Professora Adjunta da Faculdade de Medicina de Jundiá
Mestrado e Doutorado pela Unicamp

lobular) na unidade terminal do ducto lobular.

Com relação ao grau de proliferação celular, a hiperplasia epitelial típica é classificada como leve, moderada ou florida. A leve apresenta três a quatro camadas celulares sobre a membrana basal, sem obstrução do lume ductal. Na moderada e na florida existe uma pluriestratificação (5 ou mais camadas celulares), com distensão e oclusão do ducto glandular.

Recentemente muitos estudos têm demonstrado que nem todas as lesões hiperplásicas podem ser associadas ao aumento de risco para câncer de mama.

A patologia benigna mamária pode ser subdividida em três grupos de acordo com o risco relativo de desenvolver um carcinoma invasivo. No primeiro grupo estão as lesões sem prolifera-

ção epitelial, consideradas de risco zero. O segundo compreende as lesões com proliferação de diversos graus, mas sem atipias celulares, atingindo o Risco Relativo (RR) de 2,0. No terceiro grupo estão as lesões com hiperplasia com atipia celular apresentando um RR de 5,0.

Quando abordamos as lesões benignas que geram dúvidas ao observador, como a adenose esclerosante, sabemos tratar-se de lesão que simula malignidade criando assim dificuldade diagnóstica. Muitas vezes assumem grandes volumes radiologicamente, que sugerem preocupação e necessidade de investigação.

A adenose esclerosante é constituída morfológicamente por proliferação estromal e conseqüente fibrose. O túbulo glandular da adenose esclerosante, no entanto, mantém o duplo estrato celular, epitelial e mio-epitelial. Trata-se de uma lesão dificilmente vista ao US, mas à mamografia pode mostrar um adensamento pseudo-nodular, com margens esfumaçadas que podem simular um aspecto de malignidade. Geralmente o uso de métodos invasivos não elucida o diagnóstico.

Com relação ao papiloma, é uma lesão que pode se manifestar em qualquer idade, com pico de incidência entre 30 e 50 anos. É uma neoformação com aspecto viloso, podendo ser sésil ou pediculado. Na maior parte das vezes é isolado e em 10% dos casos é múltiplo. Em 25% dos casos é bilateral.

PARA SER PRECISO,
O DIAGNOSTICO
TEM QUE SER HUMANO.

DRA. CLAUDIA ACCIOLY
DR. CLAUDIO ROSSI
DRA. CRISTINA ROSSI LONGO
DR. GUILHERME ROSSI
DRA. PAULA SORIANO

DRA. LISANDRA STEIN BERNARDES
DR. FRANCISCO LAGES
DRA. ELIANA BOZZA
DR. LUIS RENATO M. DE CASTRO

NOVA
MEDICINA DIAGNÓSTICA

Av Antônio Joaquim de Moura Andrade, 265 | Vila NovaConceição | São Paulo | 11 3052.0602 | www.nova.med.br

A freqüente associação entre papiloma e câncer mamário deve-se a uma confusão terminológica, já que o termo papilomatose múltipla é utilizado para indicar a forma de hiperplasia epitelial ductal que pode associar-se à lesão papilar intraductal múltipla neoplásica.

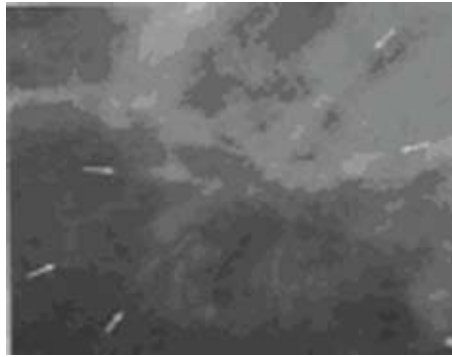
Outra lesão benigna conhecida por vários nomes na literatura (epiteliiose infiltrativa, lesão esclerosante não encapsulada, proliferação papilar esclerosante e lesão esclerosante radial) é a cicatriz radial. Quase sempre é assintomática, e encontrada na mamografia. A etiologia é desconhecida e não é associada à cirurgia ou trauma prévio na mama.

Radiologicamente são massas espiculadas ou áreas de distorção arquitetural, imagens estas que também podem estar associadas ao carcinoma invasivo. Podem apresentar densidade central e microcalcificações em até 37% dos casos.

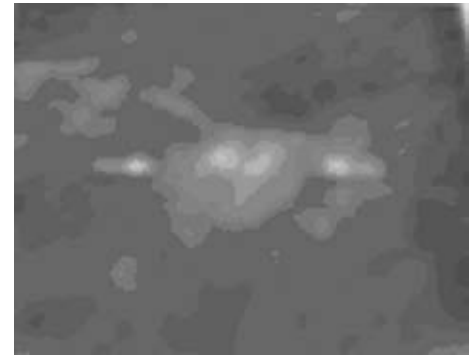
Não é possível diferenciar cicatriz radial de carcinoma por métodos de imagem, portanto a biópsia é obrigatória e, de preferência, biópsia aberta. (Egyed Z, et al., 2008)

A cicatriz radial ocorre em lesões como hiperplasia ductal benigna, papiloma intraductal ou adenose esclerosante, cujo centro da lesão sofre fibrose e elastose, com retração na periferia da lesão. Tecido gorduroso pode ficar aprisionado no centro correspondendo à transparência vista na mamografia.

Citologia e core biópsias algumas vezes não são suficientes para excluir a malignidade em lesões benignas da mama. Biópsias abertas frequentemente são mandatórias para o diagnóstico de certeza.



Cicatriz Radial. Magnificação das incidências MLO e CC



Adenose Esclerosante. Massa mal definida com microcalcificações

Em resumo:

PATOLOGIA MAMÁRIA BENIGNA X RISCO RELATIVO DE CARCINOMA

NENHUM AUMENTO DE RISCO

ECTASIA DUCTAL
FIBROADENOMA
ADENOSE (FLORIDA E ESCLEROSANTE)
FIBROSE
CISTO
PAPILOMA INTRADUCTAL
HIPERPLASIA EPITELIAL LEVE
MASTITE
LIPONECROSE

RISCO LEVEMENTE AUMENTADO (ATÉ DUAS VEZES)

HIPERPLASIA EPITELIAL DUCTAL (MODERADA E FLORIDA)
HIPERPLASIA EPITELIAL LOBULAR (MODERADA E FLORIDA)

RISCO AUMENTADO (ATÉ CINCO VEZES)

HIPERPLASIA EPITELIAL DUCTAL COM ATÍPIA
HIPERPLASIA EPITELIAL LOBULAR COM ATÍPIA

HUNTER, 1986
VERONESI - 2000

• MAMOGRAFIA • BIÓPSIA PERCUTÂNEA • BIÓPSIA CORE • PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA • LOCALIZAÇÃO RADIOGUIADA ROLL • AGULHAMENTO MAMÁRIO
• ULTRA-SONOGRAFIA • DENSITOMETRIA ÓSSEA



Central de agendamento:
11 3254-6800 - www.uddo.com.br

Horário de atendimento: segunda à sexta-feira, das 8h às 18h/sábado, das 8h às 12h
Rua Itapeva, 366, cjo 83/84 - e-mail: atendimento@uddo.com.br



• MAMÓGRAFO LORAD – ALTA RESOLUÇÃO
• MESA DIGITAL DEDICADA PARA ESTEREOTAXIA
• PUNÇÃO POR AGULHA FINA E AGULHA GROSSA
• CORE E MAMOTOMIA
• AGULHAMENTO PRÉ-OPERATÓRIO
• ULTRA SONOGRAFIA DE ALTA RESOLUÇÃO

FONE: (11) 5052-3900

AV. CHIBARÁS, 779 - CEP 04076-004 - MOEMA - SP

www.ucd.com.br

LESÕES PRECURSORAS

Lesões Proliferativas Lobulares

As denominadas neoplasia lobulares (Simpson et al. 2003) englobam a hiperplasia epitelial atípica do tipo lobular, com alterações proliferativas com características citológicas e arquiteturais próximas do carcinoma in situ, ductal e lobular (Page et al. 1985). As lesões proliferativas lobulares são lesões precursoras de câncer de mama, geralmente não presentes à palpação, e suas pequenas dimensões são identificadas na mamografia, com microcalcificações agrupadas e quase sempre caracterizadas através de biópsias aleatórias, com padrões histológicos definidos, sendo consideradas as mais importantes a hiperplasia lobular atípica (HLA) (RR 4,0) (neoplasia intra-epitelial lobular grau I) e o carcinoma lobular in situ (CLIS) (RR 10,0) e uma variante do CLIS, o carcinoma lobular in situ pleomórfico. Das hiperplasias lobulares a mais significativa é a hiperplasia lobular atípica, a neoplasia intra-epitelial lobular grau I, lesão proliferativa do epitélio lobular, e o risco relativo, que caracteriza situações especiais que merecem atenção e vigilância, constituindo um fator predisponente ao carcinoma invasor subsequente, com risco relativo estimado em cinco vezes maior do que na população em geral. O risco relativo, tanto



Mário Mourão Netto

Mestre e Doutor FM USP,
Mastologia (TEMA)

para a HLA como para o CLIS, aumenta quando existem antecedentes familiares de parentes de primeiro grau, pais, irmãos e filhos, e associado a outras lesões precursoras, como lesões esclerosantes radiais e complexas. O CLIS é uma lesão precursora com atividade proliferativa difusa e bilateral e sua coexistência com câncer invasivo pode ser uma contraindicação para tratamento conservador. O CLIS pleomórfico é de baixa incidência, receptor de estrogênio negativo e E-caderina, membrana celular envolvida na adesão celular, negativa, apresenta maior índice de proliferação, com p53 expressado po-

sitivamente e recomenda-se tratamento similar ao carcinoma ductal in situ (DCIS), devido ao comportamento biológico similar ao DCIS. 50% das lesões malignas ocorrem após 15 anos e 38% após 20 anos, depois do diagnóstico de CLIS (Page et al., 1991, Rosen et al., 1999), devido a uma provável baixa taxa de proliferação das neoplasias lobulares. O carcinoma invasivo posterior pode ser tanto ductal como lobular. Acompanhamento, quimioprofilaxia, cirurgia de redução de risco, com equipe multidisciplinar (mastologista, oncogeneticista, oncoplastico, oncologista clínico) definem o polêmico tratamento, e após esclarecimento multidisciplinar pode-se optar por acompanhamento ou tratamento. O NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomenda para a quimioprofilaxia no CLIS tamoxifeno nas mulheres prémenopausadas, e nas menopausadas tamoxifeno ou raloxifeno. A cirurgia de redução de risco, a mastectomia subcutânea com inclusão de risco tem indicação limitada. Na quimioprofilaxia e na cirurgia de redução de risco, leva-se em conta a idade e a prole definida. O aumento da incidência do câncer de mama e ainda as altas taxas de diagnóstico tardio, levam a pontuar a aceitação dos tratamentos profiláticos.

O LABORATÓRIO LOCUS ESTÁ FAZENDO 20 ANOS COM EXCELÊNCIA EM QUALIDADE E REALIZANDO OS SEGUINTE EXAMES:

- » EXAME ANATOMOPATOLÓGICO
- » PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF OU BAAF)
- » EXAME CITOLÓGICO
- » EXAME INTRA-OPERATÓRIO POR CONGELAÇÃO
- » IMUNO-HISTOQUÍMICA
- » HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR "IN SITU" PARA HPV
- » CISH (CHROMOGENIC IN SITU HIBRIDIZATION) PARA PESQUISA AMPLIFICAÇÃO DE HER2



WWW.LOCUS.MED.BR | TELEFONE: 11 5539 5637

LESÕES PRECURSORAS

Carcinoma ductal in situ

A grande maioria dos cânceres de mama tem características celulares similares ao epitélio ductal o que os leva a serem classificadas como cânceres ductais, sendo sua manifestação mais precoce, o carcinoma ductal in situ (CDIS).

Há duas escolas de pensamento em relação ao desenvolvimento do câncer de mama. Uma defende que esta patologia resulta de uma série de alterações celulares de forma contínua; uma progressão lógica do epitélio ductal normal ao carcinoma ductal invasivo. Outros acreditam que o câncer de mama verdadeiro seria somente o invasivo, sem este fazer parte de nenhum ato contínuo, podendo originar-se de novo sem necessariamente atravessar a fase in situ.

O diagnóstico do CDIS somente pode ser feito por meio da biópsia. Page em 1982 em seus estudos demonstrou que se o tratamento definitivo não for aplicado, 30% a 50% das mulheres desenvolverão o carcinoma ductal invasivo.

A incapacidade atual em predizermos exatamente o curso de determinada lesão, leva a maioria a argumentar que todos os cânceres de mama devem ser tratados como potencialmente letais.

O carcinoma ductal in situ ou carcinoma intraductal é conceituado como lesão proliferativa maligna das células epiteliais dos ductos, confinadas aos limites naturais da membrana basal.

O desenvolvimento de equipamentos de Raios X específicos para o estudo das mamas e a introdução dos programas de rastreamento aumentou significativamente a quantidade de diagnósticos de CDIS, realizados a partir de uma melhor interpretação das microcalcificações e da identificação de tumores não palpáveis.

Há contudo, controvérsias em relação à nomenclatura utilizada, com manifestações por parte de pesquisadores, clínicos e patologistas a respeito da terminologia correta a ser empre-



Decio Roveda Junior

Médico radiologista especialista em Imaginologia Mamária
Professor Doutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo



Felipe Augusto Trocoli Ferreirar

Médico radiologista
Residente do quarto ano em imaginologia mamária do Serviço de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de São Paulo

gada na denominação das ditas lesões precursoras.

Desde o início do século passado Cheatle em 1906 e Greenough em 1935 foram enfáticos em correlacionar o termo carcinoma ao fato e a capacidade das células neoplásicas do epitélio ductal infiltrar além da membrana basal e serem identificadas em tecidos circunjacentes, onde não deveriam estar. Entretanto, os autores reconheceram, um “estado de carcinoma” devido às células do CDIS possuírem características tão malignas quanto as que atravessam a membrana basal

Em nosso meio o saudoso Professor Laurival De Luca e seus colaboradores há muito já demonstravam preocupação com a nomenclatura em utilização, sugerindo para as lesões precursoras a adoção do termo “Lesões proliferativas intraductais de risco (LEPIS)” com o objetivo de facilitar seu entendimento, diminuir a ansiedade das pacientes e evitar por vezes tratamentos cirúrgicos extensos e desnecessários.

Do ponto de vista clínico e histológico o CDIS não é um processo uniforme, assumindo evolução diferenciada de acordo com suas características individuais. Os patologistas concordam que há subtipos distintos e muitos descrevem diferenças baseadas

na morfologia celular e na arquitetura das células agregadas.

Identifica-se um movimento de consenso em que os patologistas dividem o CDIS em três categorias diferentes: alto grau (mal diferenciado), diferenciação intermediária e baixo grau (bem diferenciado).

O CDIS de alto grau é caracterizado por células grandes, pleomórficas com núcleos grandes, mitoses múltiplas e aberrantes, perda da coesão celular e necrose. Apresenta pior prognóstico, pois recidiva com maior frequência e possui maior potencial de invasão.

A classificação de baixo grau consiste em células monótonas, relativamente pequenas e similares quanto à morfologia. Parece ser mais indolente, com menor potencial de invasão e recidiva.

Os carcinomas intraductais de grau de diferenciação intermediário, menos volumosos, associam as características nucleares de baixo grau com áreas de necrose.

A apresentação preferencial do CDIS sob a forma de microcalcificações identificáveis a mamografia de rotina, permite sua detecção precoce, com conseqüente tratamento eficiente e a oferta da cirurgia conservadora com preservação da percepção de sexualidade e auto-estima das pacientes afetadas pela enfermidade.

LESÕES PRECURSORAS

Linfonodo Sentinela e Oncoplastia em Lesões *In Situ*

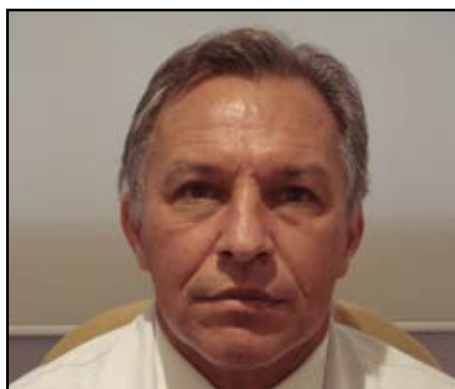
A utilização da oncoplastia vêm crescendo a passos largos nestes últimos anos, onde atualmente encontramos vários centros que oferecem cursos de pós-graduação nesta área tornando-se atualmente uma ferramenta muitas vezes imprescindível no tratamento do carcinoma mamário.

Dentre as lesões consideradas *in situ*, ou seja, aquelas restritas ao ducto/ácino sem rotura da camada de células mioepiteliais e membrana basal, encontramos o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) - padrões sólido, cribriforme, micropapilar, papilar e clinging, as neoplasias intra-epiteliais lobulares (NL3) /CLIS e mesmo as MIM (Neoplasias intra epiteliais mamárias de padrão híbrido), ou seja, com expressão parcial para o marcador E-cadherina nas células.

Em relação às lesões *in situ*, o CDIS extenso é o principal responsável a induzir o mastologista a lançar mão deste recurso que é a oncoplastia, correspondendo a melhor estratégia para obtenção de resultados oncológicos e estéticos cada vez mais eficientes.

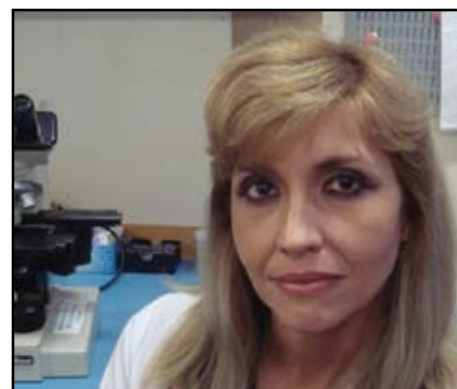
Entende-se clinicamente por CDIS extenso, aquele cuja extensão da lesão seja maior que 2 ou 3 cm, de acordo com os diversos autores. Em se tratando de avaliação anatomo-patológica, componente ductal *in situ* extenso (excetuando-se as lesões *in situ* puras) é aquele que, quando associado a lesões invasivas, quaisquer que sejam suas proporções, o componente *in situ* perfaz mais de 25% da lesão, portanto dado bastante relevante ao cirurgião no laudo anátomo-patológico.

É a relação entre as dimensões da mama / lesão que determinam a estratégia cirúrgica a ser tomada pelo mastologista. Quando nos deparamos com lesões maiores que 3 cm, em mamas pequenas, a indicação de mastectomia, cirurgia mais ampla e segura, com conservação de pele e de complexo aréolo-papilar (NSM), com colocação de



Paulo Pirozzi

Professor Doutor na especialidade de Mastologia pela Faculdade de Medicina do ABC.



Cláudia Rossetti

Médica Patologista do Hosp. Estadual Mário Covas - FMABC
Patologista do Hosp. da Mulher (Maria José dos Santos Stein)
Patologista do Hosp. Municipal de São Bernardo do Campo

implante submuscular, uma alternativa segura e de excelentes resultados estéticos e oncológicos.

A utilização de diagnóstico prévio por biópsia por agulha grossa (BAG), realizada por mãos hábeis, é de grande valia, para programação da melhor estratégia cirúrgica apesar de sub-diagnosticar a lesão *in situ* pura. Relatos de literatura demonstram que em cerca de 20-25% dos casos onde o diagnóstico por BAG correspondeu ao de CDIS em lesões acima de 2-2,5cm em extensão em espécimes cirúrgicos foram identificados alguma forma de invasão. Nos casos onde a lesão corresponde a CDIS na sua forma pura, não vemos a indicação da utilização de biópsia de linfonodo sentinela.

Vale ressaltar que nos casos de diagnóstico por BAG de CDIS graus 2 e 3 nuclear, principalmente quando associados a comedonecrose, cerca de 15 a 27 são identificados focos de invasão. Concluimos, portanto, que quando há indicação de mastectomia por CDIS extenso, a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) deve ser efetuada.

Encontramos na literatura vários trabalhos de CDIS e BLS como do Instituto Europeu de Oncologia que ana-

lisou 768 casos de CDIS e observou somente 14 (1,8%) LS positivos; destes 11/14 mostraram-se comprometidos por micrometástases. Em outro estudo, referente a 129 casos de CDIS com microinvasão, a BLS foi positiva em 12% dos casos sendo: 6% células tumorais isoladas; 4% de micrometástases e 2% de macrometástases (ASCO 2008)

Nas cirurgias preservadoras de complexo areolopapilar (CAP) deve-se ressaltar a necessidade de exame de congelação per-operatório desta região mesmo sabendo que em 10% das vezes poderemos ter comprometimento do CAP. Nestes casos, dependendo do tipo de envolvimento poderemos recorrer tanto a re-cirurgia quanto a radioterapia adjuvante, o que poderá levar a um comprometimento do resultado estético.

Em lesões próximas ao CAP, Pirozzi, Rossetti e cols. (2010) demonstraram que tumores a menos de 3cm, principalmente nas lesões com microcalcificações, não devam ser conservados pelo alto risco de envolvimento do mesmo, principalmente em casos de tumores com presença de componente *in situ* extenso de possíveis padrões micropapilar (baixo grau) ou alto grau com comedo.

PRÓXIMAS REUNIÕES

17 DE JUNHO

CASOS CLÍNICOS – ENFOQUE EM BIOLOGIA MOLECULAR E GENÉTICA.

Responsável:	César Cabello dos Santos
Co-responsável:	Renato Torrezan
Debatedores:	Alfredo C. S. D, Barros Fernanda Lima Filomena Marino Carvalho Iara Michelati Sergio Simon Ricardo Marques Sílvio Bromberg Guilherme Rossi

12 DE AGOSTO

CASOS CLÍNICOS – CÂNCER DE MAMA EM MULHER JOVEM.

Responsável:	Carlos Alberto Ruiz
Co-responsável:	Gustavo Zucca Matthes

16 DE SETEMBRO

CASOS CLÍNICOS DE ONCOPLASTIA – RECONSTRUÇÃO
COM TECIDO AUTÓLOGO E IMPLANTES.

Responsável:	Vilmar Marques de Oliveira
Co-responsável:	Fábio Bagnolli

21 DE OUTUBRO

CASOS CLÍNICOS DE ALTO RISCO.

Responsável:	José Roberto Filassi
Co-responsável:	Giuliano Mendes Duarte

A Mastologia no Consultório

Presidente Prudente - SP
Ribeirão Preto - SP

Programa Científico Presidente Prudente

6ª Feira - 18/06/2010

19:30 COQUETEL DE ABERTURA

IMAGEM

Coordenador: Marcela Barbosa Ladesma

20:00 Recomendações atuais para o rastreamento do câncer de mama

20:20 Uso racional dos exames complementares - USG e RM de mamas

20:40 Abordagem dos achados alterados

21:00 DISCUSSÃO

21:20 Casos clínicos - enfoque em imagem mamária

22:00 ENCERRAMENTO DO DIA

08:15 Nódulo de mama - enfoque em fibroadenoma e tumor filóides

08:30 Fluxos papilares

08:45 Ginecomastia - diagnóstico e tratamento

09:00 DISCUSSÃO

09:30 INTERVALO

MASTOLOGIA GERAL - Parte 1

Coordenador: Fernando Valejo

10:00 Caso clínico - enfoque em câncer de mama inicial

10:30 Caso clínico - enfoque em câncer de mama localmente avançado

MASTOLOGIA GERAL - Parte 2

Coordenador: Marcelo Rocha Cruz

11:00 Anticoncepção e terapia hormonal

11:20 Medidas de redução do alto risco de câncer de mama

11:40 DISCUSSÃO

12:00 ENCERRAMENTO

Sábado - 19/06/2010

DOENÇAS BENIGNAS

Coordenador: Fernando Barreiros

08:00 Dor mamária e cistos mamários

Programa Científico Ribeirão Preto

6ª Feira - 28/05/2010

19:30 COQUETEL DE ABERTURA

IMAGEM

Coordenador: Carla Palhares Queirós

20:00 Recomendações atuais para o rastreamento do câncer de mama

20:20 Uso racional dos exames complementares - USG e RM de mamas

20:40 Abordagem dos achados alterados

21:00 DISCUSSÃO

21:20 Casos clínicos - enfoque em imagem mamária

22:00 ENCERRAMENTO DO DIA

08:30 Fluxos papilares

08:45 Ginecomastia - diagnóstico e tratamento

09:00 DISCUSSÃO

09:30 INTERVALO

MASTOLOGIA GERAL - Parte 1

Coordenador: Cleusa Caiscaes

10:00 Caso clínico - enfoque lesão precursora

10:20 Caso clínico - enfoque em caso clínico inicial

10:40 Caso clínico - enfoque em câncer de mama localmente avançado

MASTOLOGIA GERAL - Parte 2

Coordenador: Kaoru Nakachima

11:00 Anticoncepção e terapia hormonal

11:20 Medidas de redução do alto risco de câncer de mama

11:40 DISCUSSÃO

12:00 ENCERRAMENTO

Sábado - 29/05/2010

DOENÇAS BENIGNAS

Coordenador: Rodrigo Franco

08:00 Dor mamária e cistos mamários

08:15 Nódulo de mama - enfoque em fibroadenoma e tumor filóides



Organização:

- Regional São Paulo -SBM
- SOGESP
- Hospital Iamada
- Centro Paulista de Oncologia

Supervisão:

- Dr. José Renato Tosello
- Dr. Ivo Carelli Filho

Coordenação:

- Dr. Giuliano Tosello
- Dr. Guilherme Novita
- Dr. Paulo Pirozzi

Organização:

- Regional São Paulo -SBM
- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Supervisão:

- Dr. Jurandyr Andrade
- Dr. Ivo Carelli Filho

Coordenação:

- Dr. Daniel Tiezzi
- Dr. Guilherme Novita
- Dr. Heitor Marana
- Dr. Paulo Pirozzi



Inscrevam-se

25 a 27 novembro 2010
 Centro de Convenções Frei Caneca - São Paulo - SP

Convidados Internacionais confirmados

Eleftherios Mamounas - EUA
 Monica Morrow - EUA
 George Vlastas - Suíça
 Nehmat Houssani - Australia

	De 21/05 a 01/08	De 02/08 a 31/10	após dia 31/10 apenas no local
() Sócios	350,00	450,00	550,00
() Não Sócios	450,00	550,00	600,00
() Residentes	250,00	300,00	350,00
() Estudante de Graduação	170,00	220,00	250,00
() Radiologistas	200,00	250,00	300,00

OBS: Para participarem do curso os radiologistas terão que enviar comprovação de especialistas, caso o mesmo queira participar do congresso inteiro pagará o preço normal indicado na tabela.