

Doenças da mama

Anomalias do desenvolvimento

Amastia: ausência completa da mama. Pode ou não estar acompanhada de ausência/hipodesenvolvimento do músculo peitoral. Faz parte de síndromes como a de Turner.

Mamas extranumerárias (com ou sem mamilo são chamadas de polimastia) ou mesmo mamilos extranumerários (politelia). Esses tecidos são encontrados usualmente na linha do leite: da linha axilar anterior, passando pelo tórax, abdome chegando até o início de grandes lábio. Esses tecidos ectópicos podem sofrer com todas as doenças da mama.

Variações do volume e da forma mamárias são difíceis de serem avaliados como distúrbio do crescimento, exceto os extremos. Considerar mamas pequenas ou grandes leva em conta a cultura do povo. Quando a mama é extremamente volumosa é chamada de gigantomastia: normalmente pendulas, muito grandes e acabam produzindo sintomas relacionados à musculatura dorsal por mudança do ponto de equilíbrio. Essas hipertrofias mamárias muito grandes podem aparecer na puberdade ou pós-puberdade.

Fisiologia mamária

Órgão de amadurecimento bastante tardio. Do período uterino até 10-12 anos ela não possui lóbulos, somente ductos. Neste período mamas masculina e feminina. No início da puberdade se inicia o desenvolvimento secundário da mama: desenvolvimento de lóbulos mamários. Admite-se que a mama só está plenamente amadurecida ou desenvolvida com a lactação: mamas que nunca amamentaram nunca atingiram o estágio de amadurecimento. Existem teorias que correlacionam a nuliparidade ou gestação tardio com o risco de desenvolvimento de ca.

Essa mama sofre influências de cada ciclo menstrual: existem receptores para estrogênios e progesterona. A mama varia em relação à sua morfologia em cada fase do ciclo.

Também ao longo da vida a mama muda de padrão: a mama jovem (secunda metade da segunda década até metade da quarta década) é diferente da mama tardia. Há uma tendência de lipossubstituição mamária: diminui quantidade de epitélio e aumenta quantidade de tecido adiposo. Isso justifica a ptose mamária. Trata-se de um processo fisiológico. Apresenta vantagens: facilita o exame da mamografia. A mama na mulher pós-menopausa é grandemente lipossubstituída com grande atrofia dos lóbulos, permanecendo quase somente o sistema de ductos.

Todos os elementos do tecido conjuntivo mamário podem dar origem a neoplasias: lipomas, schwannomas, hemangiomas, etc.

As doenças cutâneas também podem acometer a pele da mama.

Do ponto de vista esquemático existe um sistema de ductos em que há uma unidade final chamada de unidade ductolobular terminal. Quase todas as doenças proliferativas da mama (neoplásicas ou não) começam aí. Também existe um estroma interlobular e tecido adiposo interlobular. O amadurecimento da mama caracterizado pela lipossubstituição é caracterizado pela substituição do estroma interlobular por tecido adiposo. Este sistema deságua em ductos menores subsegmentares → segmentares → seios lactíferos → ductos lactíferos. No mamilo desaguam em média 8 ductos. Podem ser feitos procedimentos cirúrgicos em um único ducto.

Células epiteliais das gls ou mioepiteliais ou do estroma são locais das lesões mamárias. Esses ácinos são revestidas por duas camadas de células epiteliais: células luminais (entre elas há células de reserva), entre as células epiteliais próximas do lúmen e a membrana basal há uma fileira de células mioepiteliais. Daqui a algum tempo provavelmente no estudo do ca mamário vai ser possível fazer um painel de mutações nas células. Há 70 genes testados. Vai ser como um antibiograma.

Isso se chama microarray. Hoje, além de todas as características morfológicas, existem ca com padrões de mutações que caracterizam grupo luminal (de determinados padrões diferentes) e grupo basal. Essa avaliação permite que as terapêuticas sejam mais específicas.

Dois grupos de alterações podem gerar manifestações clínicas (nódulos, cistos, espessamento e placas na mama):

Alterações não proliferativas: caracterizam-se por formação de cistos, ou metaplasia epitelial ou fibrose. Algumas pcts desenvolve cistos mamários sem motivo claro. As alterações não-proliferativas não elevam o risco relativa de ca da mama. Elas podem ser muito comuns dependendo do rigor que se procura fibrose e

metaplasia: praticamente toda mama possui isso. Somente os casos que produzem manifestação clínica é que devem ser considerados importantes: Eram chamadas de displasia mamária ou alteração fibrocística. São alterações da quantidade de tecido conjuntivo.

Quando punccionados, os cistos, tem-se um líquido amarelado. Após punção do cisto, se houver nódulo residual ou se dentro de trinta dias ele voltar a encher, deve-se ficar preocupado.

Histologia dos cistos: metaplasia apócrina (a célula fica com citoplasma róseo, alongado e brotamentos) ou de células colunares ou de células claras (ambas menos comuns).

A tendência dessas áreas é de cistificação.

Com o tempo a unidade ductolobular desaparece e sobram alguns ductos imersos dentro do tecido conjuntivo.

A adenose é uma alteração proliferativa: mesmo não trazendo risco elevado de ca.

Alterações proliferativas

Esse grupo pode ser dividido em dois grupos:

Proliferativas sem atipias

Eleva discretamente o risco de desenvolvimento de ca mamário.

Adenose: o número de ácinos parece que aumentou. A adenose pode ser com ácinos redondos com ácinos de mesmo tamanho e forma (lembra uma unidade ductolobular normal) ou podem ser com formas alongadas, retorcidas (parece que a célula mioepitelial cresceu mais que a epitelial comum). Este último tipo é chamado de adenose esclerosante. No fundo é o mesmo fenômeno. O risco de evolução para ca é o mesmo. O problema da adenose esclerosante é o patologista confundir: as vezes na radiologia tem-se uma imagem espiculada, e o patologista pode dar um dx falso-positivo de carcinoma. Essas células não possuem atipias.

Lesões esclerosantes complexas ou cicatrizes radiadas: há um centro fibroso que confere o aspecto radiado. Na mamografia lesões espiculadas, radiadas, levantam muita suspeita. Assim, na imagem é muito suspeita, mas na microscopia é um centro fibroso com ductos na periferia da área de fibrose.

Hiperplasias epiteliais

Note que nas hiperplasias há distensão do ácino (aumento de seu tamanho) uma vez que o epitélio que o reveste prolifera, e nas adenoses o que há é um aumento do número de ácinos.

Um ou dois ductos também aumentam de tamanho e onde havia luz vê-se uma rolha com epitélio. Este epitélio cresceu e ocupou o lúmen do ducto.

Quando esse processo hiperplásico ocorre no ducto, fala-se em **hiperplasia ductal usual** e quando ocorre no ácino (em sua porção mais distal), fala-se em **hiperplasia lobular**.

Atente que quando atipias são percebidas na **hiperplasia ductal usual** fala-se em **hiperplasia ductal atípica** ou **carcinoma in situ**.

A distinção entre hiperplasia ductal usual e carcinoma in situ obedece a um critério morfológico. Assim, lesões com menos 2 mm, mas com atipias intensas ou lesões com mais de 2mm, independentemente da intensidade das atipias, são consideradas carcinoma in situ.

Os lumens secundários hiperplasia ductal atípica e no carcinoma in situ são redondos e no centro e nas hiperplasias ductais usuais (sem atipias) os lumens secundários são em formato de fenda e na periferia.

Deve-se atentar que conceitualmente **hiperplasia lobular** é quando há proliferação do epitélio em menos de 50% dos ácinos. Quando a proliferação ocorre em mais de 50% dos ácinos, fala-se em **hiperplasia lobular atípica**.

Hiperplasia lobular atípica e carcinoma in situ são considerados a mesma coisa.

As **hiperplasias lobulares** são consideradas **marcadores gerais** de risco: um DX de hiperplasia lobular ou mesmo de ca lobular in situ significa que essa paciente apresenta risco elevado de desenvolver ca mamário, naquele lugar, naquela mama ou mesmo na mama contralateral. A alteração no gene da e-caderina.

Já as **hiperplasias ductais atípicas** e os **ca in situ (ductais)** são **marcadores locais** de carcinoma.

Proliferativas com atipias

Elevam significativamente (5-10x) risco de ca mamário.

Carcinomas in situ

Lesões proliferativas neoplásicas intraductais, ou seja, não há invasão do estroma. Existem vários aspectos histológicos distintos entre eles.

Pode ser sólido: sem lúmen secundário.

Os ca in situ normalmente são assintomáticos e a sua principal manifestação mamográfica é a presença de microcalcificações. Menos de 10% produzem alterações palpatórias. A sua forma de detecção é a mamografia haja vista ser assintomático.

Os esforços dos programas de triagem visam a detecção dessas alterações.

Admite-se que leve 10 anos para evoluir para ca invasor: o tempo para identificar essas lesões como in situ é bastante grande.

Podem ser microscopicamente classificadas em dois grupos:

Ca in situ de baixo grau: lesões cujos núcleos são pouco atípicos e normalmente não há necrose nesse epitélio. Reação imunohistoquímica desse ducto mostra células mioepiteliais próximas da membrana basal. Existe um cerca de células mioepiteliais entre ele e a membrana basal. O invasor vc só vê célula epitelial já que ele está invadindo. Usualmente há crescimento descontínuo: as vezes há conjunto de ductos com carcinoma in situ mas há áreas de epitélio preservado entre áreas com câncer no mesmo ducto. Por isso uma ressecção curativa in ca in situ de baixo grau exige uma margem um pouco mais ampla (10 mm). Carcinoma típico cribiforme: pode ser na periferia ou em toda a luz (formando peneira); com aspecto em ponte romana.

Ca in situ de alto grau: células com núcleos intensamente atípicos e presença de necrose. Trata-se do tipo carcinoma do tipo comedônico (comedo-carcinoma).

O que é mais importante para definir se é de alto ou baixo grau: a necrose ou a atipia? A atipia. Os ca in situ de alto grau apresentam tendência de crescimento contíguo. Esse crescimento é muito extenso. Quando é possível ressecá-lo (não muito extenso) normalmente uma margem menor do que 10 mm o retira todo. O problema é que quando é possível detectá-lo ele já se estendeu grandemente pela árvore ductal e a única terapêutica é a mastectomia.

Uma forma de carcinoma in situ na mama é a **doença de Paget mamária**

Na mama em 100% dos casos ou há ca in situ ou ca invasor subjacente na mama.

Doença de Paget se manifesta como lesão descamativa, escamosa, na região do mamilo e aréola de evolução lenta. É quase marcador de ca mamário subjacente: in situ ou invasor.

Histo: células epiteliais situadas entre os ceratinócitos da epiderme do mamilo e aréola.

Carcinomas da mama

A maioria das neoplasias malignas da mama são epiteliais (carcinomas).

Existem dois grupos de ca mamários:

A) Ca ductais infiltrantes (ou ca ductais puros): conjunto maior e mais prevalente. 60-70% possuem DX histológico de ca ductal invasor (puro).

Morfologicamente a maioria dos ca mamários se manifesta como nódulos. Daí os programas de auto-exame e palpação da mama nos postos de saúde. A principal **manifestação clínica** é "caroço". Também podem se manifestar por dor (não muito comum), alteração da pele (retração) e também por descarga mamilar (saída de secreção pelo mamilo – normalmente sanguinolenta).

A maioria das alterações palpatórias não é carcinomas, mas estes se manifestam predominantemente como nódulos.

Macro: nódulo brancacento, firme pouco elástico de limites imprecisos em relação ao tecido ao redor. Na palpação os tumores costumam se duros. Usualmente são maciços e compactos, com riscas branco-amareladas em decorrência de neoformação conjuntiva.

A lesão é de caráter infiltrativo: margem não bem delimitada.

Os ca in situ normalmente não possuem alterações palpatórias.

Ca invasivo possuem aspecto radiado, espiculado, nitidamente infiltrativa (também assim na mamografia). As lesões podem ser únicas ou múltiplas e de tamanhos variados (normalmente lesões menos de 1 cm não são palpáveis).

O DX dessas lesões:

DX triplice. O que é? É um tripé que permite tratar cirurgicamente um ca mamário baseado em um exame clínico característico de ca, imagem mamográfica de ca (espiculada) e uma punção aspirativa positiva para ca (ou para células malignas). Com base nisso é possível fazer a quadrantectomia ou até mesmo a mastectomia.

Outra forma de fazer DX é a biópsia que pode ser incisional (usualmente se usa uma pistola com agulha grossa) ou excisional (cirúrgica convencional).

Tripé: clínica, imagem e citologia positiva.

Os ca ductais puros (infiltrantes) são histo: cordões ou lingüetas de células que infiltram estroma.

Os carcinomas ductais são graduados. Existem diversas tabelas de graduação desses ca ductais. Essa graduação é importante para PX e TTM. A tabela (esquema) mais usado avalia: quanto mais ducto forma, melhor; quanto menos atípico o núcleo, melhor; quanto menos figuras de mitose, melhor. Existe um esquema que pontua isso aí. Esses três parâmetros permitem classificar os tumores em:

Grau I: bem-diferenciados. PX bastante bom.

Grau II: PX ruim.

Grau III: PX ruim.

B) Tipos especiais (específicos): com características especiais.

Lobular infiltrante: possui alteração do gene da e-caderina (proteína de membrana relacionado com inibição por contato e adesão intercelular e inclusive com proliferação celular. Associada com o sistema da beta-catetina – Síndrome da polipose familiar). Células pequenas dispostas em filas. Para efeitos gerais é tão ruim quanto o ductal grau II e III.

A manifestação do nódulo é semelhante ao do outro.

É o ca de maior tendência de biletaralidade. A hiperplasia lobular e a o ca lobular in situ foi mencionado que eram marcadores gerais (aumentam risco em ambas as mamas).

Algumas vezes esse tumor não produz nódulo e sim retração da mama (a mama parece que está diminuindo de tamanho).

Tubular: mais bem diferenciado e de melhor PX de modo geral.

Mucinoso (ou colóide): pequenas ilhas de epitélio nadando em muco (lembra adenoca mucinosos de tubo digestivo).

Medular:

Adenóide-cístico: lembra o ca adenóide cístico de gls. salivares.

Metaplásico: muito atípico (célula parecem com metaplasia escamosa).

Outros

Não precisa guardar os tipos.

Ca inflamatório não é tipo histológico de tumor. É uma manifestação clínica de um tumor. É quando o tumor normalmente sem nódulos palpável invade os linfáticos da derme e produz um edema importante da pele fazendo parecer que a mama está inflamada. O PX é ruim em razão do estadiamento, mas pode ser de qualquer histologia.

Fatores Prognósticos

Idade: idade precoce, usualmente na paciente pré-menopausal (30-40a) possuem prognóstico pior do que a vovó que descobre um ca.

Tipo histológico: são de bom px (tubular, ductal infiltrante de grau I, mucinoso, adenóide-cístico, cribiforme invasivo); são de PX perto do ruim (ductais II e III e papilares invasivos, lobulares e medular); PX péssimo (metaplásico).

Tamanho do tumor: segundo fator px mais importante. Tumores menores que 2 cm possuem grande chance de cura com os tratamentos disponíveis (ressecção, se necessário esvaziamento axilar, RTX e QTX e hormônio-terapia). Tumores com 5 ou cm ou mais quase sempre são óbito rápido. Tumores entre 2-5 cm possuem sobrevida variável.

Grau histológico: somente relacionado aos ca ductais puros.

Comprometimento Linfonodal (axilar): é o fator px mais importante. Depende ainda se nenhum LFND está comprometido é muito bom. Se até 3 LFND o PX é ruim. Se mais de 3 estão comprometidos é um desgraça. Como avaliar MT no LFND? O método mais utilizado para tumores até 2 cm e que não tem alteração palpação clara é o que se chama de pesquisa de linfonodo sentinela: a idéia de um autor italiano que demonstrou que a drenagem linfática da mama vai para um ou dois linfonodos. Ou seja, a drenagem não se espalha como um todo para todos os linfonodos da axila. Chega em um ou dois e a partir daí que a doença se espalha para os demais LFNDs da axila. Se injeta ou uma tinta ou um elemento radioativo qualquer e se disseca na axila esse primeiro linfonodo (que recebe o material da drenagem linfática da mama), retira esse linfonodo, manda pro patologista: se houver MT o cirurgião retira os outros LFNDs. Do contrário não retira linfonodos da axila e poupa de morbidades: linfedema, infecções, movimentos limitados. Quando o tumor é grande se disseca a axila como padrão.

Receptor de Estrógeno: tumores receptores positivo apresenta melhor PX.

Existe um índice prognóstico que é mais utilizado na Europa.

Tamanho x 0,2

Linfonodos (1 a 3 pontos): sem linfonodos 1, poucos 2 e muitos 3.

Grau histológico (1-3) para o ca ductal.

Bom = menor do que 3,4.

Moderado =

Ruim =

O ca de mama é uma doença grave. É uma doença de PX reservado de modo geral.

Existe uma expectativa de 800 casos novos no Espírito Santo e 300 óbitos.

Existe uma tendência de que 1 em cada 10 mulheres venha a desenvolver ca de mama ao longo da sua vida.

Ainda não foi comprovada uma redução na mortalidade do ca de mama mesmo com os gastos e mamografia de triagem.

Fatores de risco: idade, lesões proliferativas com atipia, menarca precoce e menopausa tardia (quanto mais tempo de estimulação estrogênica, maior a exposição a um hormônio com efeito proliferativo), estados de hiperestrogenismo como um todo, história familiar (ca mamário familiar relacionados à mutações nos genes BRCA1 e BRCA2), postergação da gravidez e amamentação (acredita-se que uma gestação após o 30 anos já não proteja).

O tamoxifeno bloqueia os receptores de estrogênio e as células entram em apoptose.

Outro marcador preditivo é a identificação de mutação no gene que codifica a proteína HER2/neu 2 proteína transmembrana relacionada com o ciclo celular:

Tumore HER2/neu+ são de pior px, maior risco de recidiva local e resistentes a ciclofosfamida.

Neoplasias benignas de mama

Fibroadenoma

Neoplasia benigna mais comum da mama.

Incide em pacientes jovens (em transição de segunda para terceira década).

Caracteriza-se por nódulo bem-delimitado, móvel, de consistência borrachosa, com contorno liso e facilmente destacável do parênquima ao redor. Pode ser único ou múltiplo.

Constituído pela proliferação do estroma conjuntivo glandular e de ductos (bifásico).

Histologicamente: proliferação do estroma conjuntivo e do epitélio dos ductos. Há uma cápsula que facilita a ressecção desses nódulos. O estroma pode ser mixóide (fibroadenoma da mama). Se ele não for ressecado, a medida que a paciente envelhece, o estroma se hialiniza.

Na mama masculina, corresponde à ginecomastia.

A contrapartida maligna do fibroadenoma é o tumor filóide. Existe um grupo de tumor filóide com poucas atipias chamado de tumor filóide maligno. Existe o cistossarcoma filóide (tumor filóide maligno) que é um tumor mesenquimal do ponto de vista da malignidade. Dá MT por via hematogênica e tem a recidiva (próprio dos sarcomas) e é um tumor raro.

Tumor filóide apresenta aspecto foleáceo (como folhas que se abrem). Isso mostra crescimento exagerado do componente estromal.

Papiloma intraductal (especialmente central – da região retroareolar)

Proliferação benigna papilar que se caracteriza normalmente por secreção sanguinolenta por ducto único. Apresenta Sinal de Gatir.

É uma lesão frondosa (parece um condiloma dentro do ducto).

Eixo conjuntivo fibrovascular com revestimento epitelial e mioepitelial.

Hamartoma mamário

Nódulo de tecido próprio da mama dentro da mama.

Tumor mal-formativo.