

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DO CARCINOMA DE MAMA

Guilherme Portela Coelho

<http://www.linkedin.com/pub/guilherme-portela-coelho/24/732/880>

- Carcinomas da mama dividem-se em tipo histológico, estágio de desenvolvimento e extensão.
- Carcinoma *in situ* é o primeiro estágio de desenvolvimento onde uma lesão epitelial proliferativa da mama é considerada maligna.
- Para os carcinomas (cânceres de tecido epitelial), a membrana basal delimita o estágio *in situ*; além desta, o carcinoma atinge o tecido conjuntivo vascularizado (estroma mamário), adquirindo o meio para disseminação vascular (metástases), e chamando-se carcinoma invasor.
- Quando a área de invasão é pequena (menor que 2,00 milímetros), chama-se de microinvasão, sendo o prognóstico praticamente o mesmo do carcinoma *in situ* (baixa probabilidade de metástase).
- O fato de a lesão ser *in situ*, não significa que a mesma é pouco extensa na mama, podendo requerer um tratamento agressivo do ponto de vista local, o que pode corresponder a mastectomia em alguns casos.
- Os carcinomas são classificados, ainda, tanto no estágio *in situ* quanto no invasor, de acordo com o suposto tipo celular de origem, por exemplo, lobular *versus* ductal.
- Também são classificados de acordo com a semelhança com algum tecido (p.ex.: carcinoma apócrino) e/ou por alguma característica peculiar (p.ex.: carcinoma mucinoso).
- Estas classificações são essencialmente baseadas na morfologia (forma das células e tecidos malignos à microscopia), não significando necessariamente prognósticos distintos quando agrupados pelo estadiamento TNM.

Tabela 1 – Principais tipos histológicos do carcinoma invasor.

Tipo	Frequência	Agressividade*	Definição
Tubular	++	+	Formação tubular do tumor em mais de 95%.
Tubulolobular	++	+	Misto entre tubular e lobular.
Cribriforme	+	+	Glândulas confluentes semelhantes a uma “peneira”
Adenóide - Cístico	+	+	Semelhante ao tumor de glândula salivar com mesmo nome – pouquíssimo frequente.
Mucinoso	++	+	Abundante produção de muco.
Endócrino (puro)	+	+	Semelhante aos “carcinoides” – raro.
Medular (típico)	+	+	Infiltrado linfoide homogêneo, ausência de ductos, bordas circunscritas.
Linfoepitelioma -Like	+	+	Semelhante ao mesmo tipo em cabeça e pescoço – raro.
Células acínicas	+	+	Semelhante ao mesmo tipo em glândula salivar – raro.
Metaplásico	+	+++	Com elementos teciduais heterólogos – raro.
Escamoso	+	+++	Com diferenciação tipo epitélio escamoso – raro.
Apócrino	+	++	Semelhante às glândulas apócrinas sudoríparas – raro.
Rico em lipídios	+	++	Citoplasma amplo e vacuolizado – raro.
Células claras	+	++	Citoplasma pouco corado na H&E – raro.
Basal - like	+	+++	Definição molecular recente, geralmente a morfologia é de infiltrado linfoide denso e alto grau (medular atípico)
Sem outra especificação (tipo não especial) - NOS	++++	+ / +++*	Cerca de 90% dos tumores
Lobular	++	+ / +++*	Células pequenas, sem formação tubular, disposição em fila indiana e “alvo” em torno dos ductos. Pouca coesão celular. Mutação com falta de expressão de moléculas (caderinas) de adesão celular.

* dependente do grau histológico

- Recentemente, para lidar com esta limitação da morfologia, tem-se classificado também os carcinomas mamários com base em perfis de expressão de marcadores moleculares (imuno-histoquímica) e em perfis de expressão gênica (*tissue microarrays* e exames de perfil de expressão de múltiplos genes como Oncotype™ e Mammagene®).

- Estes métodos tem sido de importância prática no momento da decisão entre tratamento conservador ou intervenção com quimioterapia as lesões são pequenas (usualmente menores que 1,0cm) e com demais fatores prognósticos tradicionais favoráveis (ausência de metástase sistêmica, tipo histológico favorável, grau histológico baixo, estágio da axila negativa, avaliação dos receptores hormonais positiva, avaliação da expressão do *HER2* negativa).

Tabela 2: Classificação de carcinomas por perfis prognóstico/preditivos imuno-histoquímica.

	Receptores hormonais¹	HER 2²	Ki67³	Agressividade biológica
Luminal A	+	-	< 15%	+
Luminal B	+	-	≥ 15%	++
HER 2	-	+	> 15%	+++
Misto	+	+	> 15%	++/+++
Tipo basal	-	-	Usualmente alto	++/+++

¹ Estrogênio e progesterona.

² C-erb-B2 ou *Her2/Neu*.

³ Marcador de proliferação celular.

- Além da determinação dos estágios de desenvolvimento, extensão e do tipo histológico, os carcinomas são graduados histologicamente na tentativa de prever a agressividade intrínseca potencial (biológica) dentro de um mesmo tipo histológico em um determinado estágio de desenvolvimento.

Tabela 3 – Graduação histológica – Nottingham

Formação tubular	
Maioria do tumor (>75%)	1 ponto
Moderada (10-75%)	2 pontos
Pouca ou nenhuma (<10%)	3 pontos
Pleomorfismo nuclear	
Pequenos, regulares e uniformes	1 ponto
Aumento moderado do tamanho e da variabilidade	2 pontos
Marcada variação	3 pontos
Contagem mitótica*	
0 - 11	1 ponto
12 - 22	2 pontos
> 23	3 pontos

* Com a objetiva de 400x do microscópio Leica®, modelo 020-518-500 DM/LS (Como cada marca de microscópio tem um tamanho de campo para a objetiva de 400x, deve a contagem mitótica ser ajustada a cada modelo).

Quadro 1: Grau histológico

Graus histológicos: 1 = 3 a 5 pontos; 2 = 6 e 7 pontos; 3 = 8 e 9 pontos.

Tabela 4 – Graduação de Van Nuys dos DCIS

	Grau nuclear 1 ou 2	Grau nuclear 3
Sem necrose	Baixo grau (1)	Alto Grau (3)
Com necrose	Grau intermediário (2)	Alto Grau (3)

- Os mesmos grupos de estudo que criaram as graduações, combinaram as mesmas com outras informações de extensão/ estadiamento para criar índices prognósticos, sempre com informações de patologia, para tentar prever o comportamento individual de cada tumor em cada paciente e auxiliar na escolha do tratamento mais apropriado.

Quadro 2: Índice prognóstico de Nottingham (para carcinomas invasores)

(Tamanho do tumor em cm x 0,2) + grau histológico + Estágio dos linfonodos axilares*

*1 = nenhuma metástase; 2 = 1 a 3 metástases; 3 = 4 ou mais metástases.

- O índice prognóstico de Nottingham pode ser utilizado para discriminar as pacientes em três grupos baseados na sobrevida em 15 anos de acompanhamento médio; valores inferiores a 3,4 = 80% de chance de sobreviver a doença, entre 3,4 e 5,4 = 42% e superiores a 5,4 = 13%.

Quadro 3: Índice prognóstico de Van Nuys (para carcinomas DUCTAIS *in situ*)

VNPI = Grau histológico + escore das margens cirúrgicas¹ + escore do tamanho tumoral²

¹ 1 = 10,0 mm ou mais; 2 = 1,0-9,0 mm; 3 = menos de 1,0 mm.

² 1 = 15,0 mm ou menos; 2 = 16,0-40,0 mm; 3 = 41,0 mm ou mais.

Tabela 5 – Características do tumor, recorrências e mortes por câncer de mama pelos grupos de VNPI*.

	VNPI 3 ou 4	VNPI 5, 6 e 7	VNPI 8 ou 9	Total
Nº de pacientes	116	245	33	394
Média do tamanho tumoral	8	16	38	16
Média do grau nuclear	1,47	2,42	2,91	2,18
Nº de recorrências	2	44	17	63
Nº de recorrências invasoras	0 (0%)	22 (50%)	8 (47%)	30 (48%)
Pacientes livres de recorrência local em 12 anos	98%	70%	28%	75%
Mortes por câncer de mama	0%	2	1	3
Sobrevida em 12 anos “câncer de mama-específica	100%	99%	95%	98%

* Ductal Carcinoma *In Situ of the breast* (Silverstein et al.)

- Dos 7 fatores prognósticos e preditivos mais importantes no carcinoma mamário invasor, 6 (tamanho do tumor, tipo histológico, grau histológico, estágio da axila, avaliação dos receptores hormonais, avaliação da expressão do *HER2*) são identificados e informados pelo patologista, associando os métodos de anatomopatologia e imuno-histoquímica.

-- Referências para consulta:

Tavassoli FA, Devilee P, (eds). PATHOLOGY AND GENETICS TUMORS OF THE BREAST AND FEMALE GENITAL ORGANS. Da série: WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF TUMORS, IARC Press, Lyon, 2003.

Tavassoli FA, Eusebi V. TUMORS OF THE MAMMARY GLAND. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Fourth Series, Fascicle 10, American Registry of Pathology, Washington, 2009.