



Universidade Federal de Pernambuco

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação –  
PROPESQ

Centro de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Patologia

IVAN RODRIGUES DE CARVALHO FILHO

**ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO DOS PAPILOMAS  
INTRADUCTAIS CENTRAIS E PERIFÉRICOS DA MAMA**

RECIFE  
2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
REITOR**

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

**VICE-REITOR**

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Celso Pinto de Melo

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. Dr. José Tadeu Pinheiro

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

**DIRETORA SUPERINTENDENTE**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Heloísa Maria Mendonça de Moraes

**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA  
CHEFE**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adriana Maria da Silva Telles

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

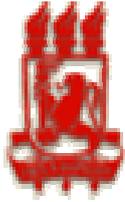
**MESTRADO EM PATOLOGIA**

**COORDENADORA**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sílvia Regina Arruda de Moraes

**VICE-COORDENADOR**

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello



Universidade Federal de Pernambuco

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação –  
PROPESQ

Centro de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Patologia

IVAN RODRIGUES DE CARVALHO FILHO

## **ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO DOS PAPILOMAS INTRADUCTAIS CENTRAIS E PERIFÉRICOS DA MAMA**

Dissertação aprovada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde como requisito para obtenção do grau de Mestre em Patologia

Área de concentração: Anatomia Patológica

Orientadora

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Carmo de Abreu e Lima  
Departamento de Patologia/CCS/UFPE

RECIFE  
2007

---

**Carvalho Filho, Ivan Rodrigues de**

Estudo Clínico-Patológico dos Papilomas Intraductais Centrais e Periféricos. Ivan Rodrigues de Carvalho Filho. Recife: [s/n], 2007.

134p.:il.

Dissertação (Mestrado em Patologia) – Centro de Ciências da Saúde – Universidade Federal de Pernambuco.

1. Papiloma. 2. Mama. 3. Carcinoma. 4. Diagnóstico histopatológico. I. Título.

CDU 616-09

CDD.616.07

---



**Universidade Federal de Pernambuco**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**AUTOR: IVAN RODRIGUES DE CARVALHO FILHO**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ANATOMIA PATOLÓGICA E CITOPATOLOGIA

NOME DA TESE: “ESTUDO CLÍNICO PATOLÓGICO DOS PAPILOMAS INTRADUCTAIS CENTRAIS E PERIFÉRICOS DA MAMA”

ORIENTADORA: MARIA DO CARMO CARVALHO DE ABREU E LIMA

TESE DEFENDIDA E APROVADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM PATOLOGIA.

DATA: 28 DE AGOSTO DE 2007.

BANCA EXAMINADORA:

PROFº ROBERTO JOSÉ VIEIRA DE MELLO

PROFº NICODEMOS TELES DE PONTES FILHO

PROFº ANTONIO SIMÃO FIGUEIRA FILHO

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãs, por sempre terem incentivado minha curiosidade científica.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Carmo Abreu e Lima, pela oportunidade de ter estudado e aprimorado meus conhecimentos a respeito de uma lesão tão complexa e desafiante para um anatomopatologista. Certamente, hoje, tenho uma visão muito mais crítica sobre a importância da atualização profissional.

A todos os Mastologistas, com quem tenho a honra de trabalhar, por estarem a desafiar meus conhecimentos, sempre que requisitam um parecer anatomopatológico, o que me incentiva a estudar a cada dia.

A todos os membros técnicos e administrativos dos serviços de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano e do Laboratório UNILAB, pela excelência da qualidade dos serviços, que me deu tranquilidade para concluir esta dissertação.

À amiga, Ana Flávia Ribeiro, pela eterna disponibilidade em ajudar os amigos.

Ao amigo, Kilder Menezes, pela hospitalidade pernambucana, cuja acolhida permitiu que eu me dedicasse às extenuantes etapas que culminaram com a conclusão desta dissertação.

## EPÍGRAFE

*A sabedoria não nos é dada.  
É preciso descobri-la por nós mesmos,  
depois de uma viagem  
que ninguém nos pode poupar ou fazer por  
nós.*

*Marcel Proust (1871-1922)*

## RESUMO

Com o objetivo de detalhar as características clínico-patológicas dos papilomas centrais e periféricos, diagnosticados em tecido mamário obtido por setorectomia ou biópsia excisional, foi realizado estudo retrospectivo, descritivo, a partir da análise dos laudos de exame anatomopatológico desses materiais, constantes do arquivo do Departamento de Patologia do Hospital de Câncer da Paraíba – Fundação Napoleão Laureano, referente ao período de Dezembro de 2000 a Dezembro de 2006. Foram localizados 63 laudos referentes a 54 pacientes do sexo feminino, com idade média de  $50,87 \pm 11,34$  anos, que obedeciam às características de: laudo com diagnóstico de papiloma, independente de qualquer classificação, em ausência de carcinoma invasor, firmado com base em clivagem completa e inclusão total em bloco de parafina, pelo próprio pesquisador, à época do diagnóstico anatomopatológico da lesão; registro de idade, topografia da lesão mamária e resultado de, no mínimo, um exame de imagem anterior à setorectomia, no prontuário da paciente, assim como existência dos blocos de parafina dos respectivos materiais de biópsia excisional. Resultou amostra não probabilística, de conveniência, constituída por 418 lâminas de material de biópsia excisional e de descarga papilar, quando existentes, e 930 cortes histológicos, reavaliados pelo pesquisador e pela Orientadora, por microscopia óptica. Quando necessário, os blocos de parafina foram reprocessado pela técnica de rotina (HE). As variáveis foram: faixa etária da paciente; topografia e lateralidade da lesão, características macroscópicas de descarga papilar, palpabilidade tumoral e aspecto ao exame de imagem, presença de alterações de papila mamária; história familiar de câncer, de biópsia mamária prévia ou de recidiva de papiloma; número de fragmentos de biópsia enviados para exame anatomopatológico, dimensões da peça cirúrgica. Para classificação do padrão citoarquitetural e tipo de lesões em tecido perilesional dos papilomas a categorização foi: padrão papilar clássico, hiperplasia epitelial típica com formação de lúmens secundários (simples, com metaplasia apócrina típica, com padrão apócrino símile, com metaplasia apócrina atípica) e de padrão sólido; hiperplasia epitelial atípica de padrão apócrino símile sólida, hiperplasia epitelial leve com metaplasia apócrina típica, hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina (típica ou atípica), hiperplasia epitelial típica micropapilífera sem eixo conjuntivo, áreas de adenose símile, de hiperplasia mioepitelial e de adenomioepitelioma símile. Houve predomínio de: papiloma em mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos (40% centrais e 39,3%, periféricos), em mama direita (60% centrais e 64,3%, periféricos), em região retroareolar (36,5% por papilomas centrais e 25,4% periféricos). Quanto ao motivo da consulta clínica, 18 (28,6%) casos apresentavam tumor palpável (55,6% papilomas centrais e 44,4%, periféricos). Nos casos com tumor não palpável, 23,8% apresentavam apenas descarga papilar (17,12% com papiloma central e 32,1%, periférico). A descarga papilar esteve presente em 38,1% dos casos, 54,2% em papilomas periféricos, na presença de tumor palpável (28,6%). Quanto à presença de descarga papilar espontânea, houve 36,5% casos (43,5% em papilomas centrais e 20,6% em

periféricos), predominando aspecto macroscópico sanguinolento (52,2%) (60% em papilomas centrais e 46,2% em periféricos). Dentre os 16 casos com resultado de mamografia registrado em prontuário como BI-RADS® 4 ou 5, o índice de acerto de suspeita de carcinoma igualou-se a 12,5%. À ultra-sonografia mamária, dentre 53 casos, 15,1% tinham achado de ectasia ductal com nódulo sólido intraductal sugestivo de papiloma, confirmado à histopatologia. Considerando padrões arquiteturais predominantes os que ocupavam mais de 50% da lesão papilomatosa como um todo, predominou o padrão clássico, (52% centrais e 48% periféricos), seguindo-se hiperplasia mioepitelial (28,6% centrais e 20% periféricos). Nos papilomas com carcinoma (12,7%), 33,3% eram centrais, 66,7%, periféricos (destes, 25% perilesionais). Em um caso, havia hiperplasia típica com formação de lumens secundários. Dentre os casos de carcinoma intraductal associado a papiloma, predominaram os padrões papilífero cribriforme apócrino (34%) e papilífero apócrino (26%). Houve dois casos com carcinoma intraductal de padrões micropapilífero e cribriforme apócrino e carcinoma intraductal de padrão cribriforme apócrino símile, em área perilesional. Os resultados da presente pesquisa permitiram evidenciar as dificuldades envolvidas no diagnóstico dos papilomas e reforçaram a idéia da necessidade de excisão dessa lesão, evitando assim as recidivas e a evolução para malignização.

Palavras-chave: Papiloma. Mama. Carcinoma. Diagnóstico histopatológico.

## ABSTRACT

Aiming to detail the clinical-pathologic characteristics of central and peripheral papillomas, diagnosed in breast tissue gotten by setorectomia or excisional biopsy, a retrospective, descriptive study was performed based on the analysis of anatomopathological reports of these materials, archived at Pathology Department of Hospital de Cancer da Paraíba - Napoleão Laureano Foundation, Brazil, from December 2000 to December 2006. Sixty three reports had been located, referring 54 women, with average age of  $50,87 \pm 11,34$  years, which obeyed the characteristics of: diagnosis of papilloma, independent to any classification, in absence of invading carcinoma, firm on the basis of complete cleavage and total inclusion in paraffin block, by the researcher, by the time of injury's anatomopathologic diagnose; register of age, mammary injury topography and result of, at least, one image examination previous to setorectomy, in patient's report, as well as existence of the paraffin blocks of the respective excisional biopsy materials. Non probabilistic convenience sample consisted on 418 blades of excisional biopsy material and discharge, when present, and 930 histological sections, reevaluated by the researcher and the Professor, by optic microscopy. When necessary, the paraffin blocks were reanalyzed according to routine technique (HE). The variables were: patients' age; injury topography and laterality, macroscopic characteristics of: papillary discharge, breast tumor palpability and aspect on image examination, presence of mammary papilla alterations; cancer familial history, previous mammary biopsy or recidivate papilloma; number of biopsy fragments sent to anatomopathological exam, dimensions of surgical part. For classification of cytoarchitectural standard and class of perilesional injuries of papillomas, the categorization was: classic papillar standard, typical epithelial hyperplasia with secondary lumens formation (simple, with typical apocrine metaplasia, standard apocrine simile, atypical apocrine metaplasia) and solid standard; atypical epithelial hyperplasia of solid apocrine simile standard, light epithelial hyperplasia with apocrine metaplasia, epithelial papillary hyperplasia with apocrine metaplasia (typical or atypical), typical epithelial hyperplasia micropapillary without conjunctive axis, adenose simile areas, mioepithelial hyperplasia and adenomioepitelioma simile. There was predominance of: papilloma in women aging from 50 to 59 years (40% central and 39.3%, peripherals), in right breast (60% central and 64.3%, peripherals), in retroareolar zone (36.5% for central and 25.4% peripherals papillomas). According to clinical consultation reason, 18 (28.6%) cases presented palpable tumor (55.6% central and 44.4%, peripherals papillomas). On non palpable tumors, 23.8% presented only papillar discharge (17.12% with central papilloma and 32.1%, peripheral). Papillar discharge was present in 38.1% of cases, 54.2% in peripheral papilloma, associated to palpable tumor (28.6%). Spontaneous papillar discharge were diagnosed in 36.5% of cases (43.5% central papillomas and 20.6% peripherals), predominating bloody macroscopic aspect (52.2%) (60% central and 46.2% peripherals papillomas). Amongst the 16 cases with mamographic result registered in patient's report as BI-RADS® 4 or 5, concordance index of carcinoma suspicion was equal to 12.5%. Mammary ultra-sound showed that, amongst 53

cases, 15.1% had ductal ectasia with intraductal solid nodule suggestive of papilloma, confirmed by histopathology. Considering predominant architectural standards, those occupying more than 50% of papillomatous lesion as a whole, the classic standard predominated (52% central and 48% peripherals), following mioepithelial hyperplasia (28.6% central and 20% peripherals). In papillomas with carcinoma (12.7%), 33.3% were central, 66.7%, peripherals (of these, 25% perilesional). In one case, there was typical hyperplasia with formation of secondary lumens. Among intraductal carcinoma cases, associated to papilloma, there was predominance of apocrine cribriform papillary (34%) and apocrine papillary standards (26%). There were two cases of intraductal carcinoma of micropapillary standard and apocrine cribriform e intraductal carcinoma of cribriform apocrine símile, in perilesional areas. The results of this research allowed to evidence the involved difficulties in the diagnosis of papillomas and strengthened the idea of the necessity of excision of this injury, having thus prevented the returns and the evolution for malignization.

Key-words: Papilloma. Breast. Carcinoma. Histopathological diagnose.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de pacientes com história familiar de câncer de mama, segundo tipo de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	75
Tabela 2 – Distribuição de faixa etária e mama acometida de 63 pacientes, segundo tipo de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	76
Tabela 3 – Distribuição dos motivos de consulta segundo tipo de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	78
Tabela 4 – Distribuição das características da descarga papilar espontânea, segundo tipo de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	79
Tabela 5 – Distribuição das características macroscópicas da descarga papilar espontânea, segundo associação do papiloma a carcinoma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	86
Tabela 6 – Distribuição de calcificações microscópicas, seqüestro de elementos epiteliais, presença de mitose e grau nuclear, segundo associação do papiloma a carcinoma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	86

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos tipos de carcinoma intraductal diagnosticados nos 63 casos de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	81
---	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios histológicos para diferenciação de lesões papilíferas benignas e malignas .....	47
Quadro 2 – Categorias BI-RADS® .....	64
Quadro 3 – Descrição histopatológica dos papilomas associados a carcinoma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	83
Quadro 4 – Resultados de mamografia, ultra-sonografia e histopatologia de 63 casos de papilomas – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	128
Quadro 5 – Distribuição das características arquiteturais, expressas em percentual, predominantes dos papilomas segundo tipo – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006.....	131

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Ilustração 1 – Esquema anatômico da mama adulta.....	21
Ilustração 2 – Distribuição tridimensional dos papilomas dentro da árvore ductal	23
Ilustração 3 – Esquema da formação do papiloma .....	24
Ilustração 4 – Concepção do desenvolvimento do papiloma .....	25

Ilustração 5 – Papilomas periféricos em diversos estágios de maturação alguns deles comprometidos por carcinoma intra-ductal de padrão cribriforme baixo grau .....	31
Ilustração 6 – Macroscopia de papilloma .....	36
Ilustração 7 – Agrupamento papilífero em esfregaço citológico corado por Papanicolau de descarga mamilar .....	37
Ilustração 8 – Histopatologia de papiloma infartado .....	39
Ilustração 9 – Múltiplas unidades ducto lobular terminais comprometidas por hiperplasia epitelial intraductal típica fazendo parte de um quadro de papiloma periférico .....	42
Ilustração 10 – Papiloma parcialmente esclerosado .....	42
Ilustração 11 – Algumas variações histopatológicas dos papilomas .....	44
Ilustração 12 – Lesão papilifera intraductal difícil de ser definida como benigna ou maligna.....	46
Ilustração 13 – Carcinoma ductal in situ de padrão micropapilar. Notar ausência de eixo conjuntivo e aspecto bulboso das papilas. ....	49
Ilustração 14 – Aprisionamento de elementos epiteliais em meio a área fibroesclerótica de papiloma, simulando invasão .....	54
Ilustração 15 – Papiloma com área de hiperplasia intraductal típica com formação de lumens secundários .....	67
Ilustração 16 – Presença de histiócitos xantomatosos dentro de eixos fibrovasculares .....	68
Ilustração 17 – Hiperplasia epitelial atípica de padrão apócrino símile sólida dentro de um papiloma.....	70
Ilustração 18 – Hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina .....	71
Ilustração 19 – Papiloma com padrão de adenose símile (HE 100X) .....	72
Ilustração 20 – Adenomioepitelioma símile .....	73
Ilustração 21 – Representação esquemática da incidência de papilomas centrais e periféricos, segundo topografia mamária - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006 .....	76
Ilustração 22 – Descarga papilar sanguinolenta espontânea .....	79
Ilustração 23 – Carcinomas diagnosticados ao exame histopatológico .....	82

Ilustração 24 – Carcinomas diagnosticados ao exame histopatológico em tecido perilesional de papiloma periférico.....	85
Ilustração 25 – Variações de distribuição e arranjo das células mioepiteliais em função do padrão arquitetural do papiloma.....	87
Ilustração 26 – Hiperplasia típica florida em papiloma: aspecto da camada mioepitelial.....	88
Ilustração 27 – Carcinomas diagnosticados na amostra.....	88
Ilustração 28 – Carcinoma ductal in situ adjacente a papiloma.....	89
Ilustração 29 – Área de metaplasia apócrina clássica.....	90
Ilustração 30 – Carcinoma papilífero intraductal de padrão apócrino.....	91
Ilustração 31 – Heterogeneidade da expressão citoplasmática da GCDFP-15 em carcinoma papilífero de padrão apócrino.....	92
Ilustração 32 – Esquema da anatomia lobar da mama humana.....	98
Ilustração 33 - Transição de carcinoma papilífero intraductal de padrão apócrino com áreas de hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina típica.....	101
Ilustração 34 - Área de metaplasia apócrina atípica em meio a carcinoma papilífero de padrão apócrino intraductal.....	102
Ilustração 35 – Papilomas de tipo periférico estendendo-se a ductos de maior calibre com hiperplasia epitelial típica intensa.....	103
Ilustração 36 – A. Coortes transversais de ductos mamários lactíferos. Com acentuado epitélio convoluto em figura B.....	104
Ilustração 37 – Área de acentuada hiperplasia em células mioepiteliais remanentes fazendo parte de carcinoma papilífero dominante.....	105
Ilustração 38 – Fluxograma de diagnóstico das lesões papilíferas baseado na presença de células mioepiteliais.....	107

## LISTA DE ABREVIATURAS

BI-RADS® - *breast imaging reporting and data system*

CDIS – Carcinoma ductal *in situ*

CPIC – Carcinoma papilar intracístico

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

UDLT – Unidades ducto-lobulares terminais

## SUMÁRIO

RESUMO.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
LISTA DE TABELAS.....	X
LISTA DE GRÁFICOS.....	XI
LISTA DE QUADROS.....	XI
LISTA DE ILUSTRAÇÃO.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XIV
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
2.1 <i>Geral</i> .....	20
2.2 <i>Específicos</i> .....	20
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
3.1 <i>Características clínicas</i> .....	25
3.1.1 <i>Papilomas intraductais centrais</i> .....	26
3.1.2 <i>Papilomas periféricos</i> .....	30
3.2 <i>Características radiológicas</i> .....	32
3.3 <i>Anatomia patológica dos papilomas</i> .....	35
3.3.1 <i>Macroscopia</i> .....	35
3.3.2 <i>Aspectos citológicos</i> .....	37
3.3.3 <i>Aspectos histopatológicos dos papilomas</i> .....	40
3.3.3.1 <i>Variações histopatológicas dos papilomas</i> .....	40
3.3.3.2 <i>Papilomas com atipia (papilomas borderline)</i> .....	45
3.3.3.3 <i>Diagnóstico diferencial entre papiloma intraductal e carcinoma papilar não invasivo</i> .....	46
3.3.3.4 <i>Diagnóstico diferencial entre papiloma intraductal e carcinoma ductal in situ de padrão arquitetural micropapilar</i> .....	49
3.3.3.5 <i>Dificuldades no diagnóstico intra-operatório das lesões papilíferas</i> .....	50
3.4 <i>Significado clínico e prognóstico das neoplasias papilares intraductais</i> .....	51
3.4.1 <i>Papilomas centrais e periféricos, sem atipia</i> .....	51
3.4.2 <i>Papilomas com atipia</i> .....	52
3.4.3 <i>Carcinomas papilares não invasivos</i> .....	53
3.5 <i>Aspectos histopatológicos que podem gerar dificuldade no diagnóstico</i> .....	53
3.5.1 <i>Zonas de esclerose central ou periférica em papiloma com seqüestração de elementos epiteliais</i> .....	53
3.5.2 <i>Áreas de hiperplasia usual, típica, florida, dentro do papiloma</i> .....	54
3.5.3 <i>Áreas de hiperplasia atípica</i> .....	55
3.5.4 <i>Metaplasia apócrina atípica</i> .....	56
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>58</b>
4.1 <i>Tipo de estudo</i> .....	58
4.2 <i>Local de estudo</i> .....	58
4.3 <i>População do estudo</i> .....	58
4.4 <i>Amostra</i> .....	58

4.4.1	<i>Critérios de inclusão para seleção da amostra</i> .....	59
4.4.2	<i>Tamanho da amostra</i> .....	60
4.5	<i>Materiais e Métodos</i> .....	60
4.5.1	<i>Coleta de dados</i> .....	60
4.5.2	<i>Revisão das preparações histológicas</i> .....	60
4.5.3	<i>Estudo imuno-histoquímico</i> .....	61
4.5.3.1	<i>Marcadores para o estudo da camada mioepitelial</i> .....	62
4.5.3.2	<i>Marcadores para aferição do fenótipo apócrino</i> .....	62
4.5.4	<i>Variáveis estudadas</i> .....	63
5	<b>RESULTADOS</b> .....	74
5.1	<i>Características clínico-patológicas das 54 pacientes</i> .....	74
5.2	<i>Características topográficas dos 63 papilomas</i> .....	75
5.3	<i>Queixas clínicas das 54 pacientes</i> .....	77
5.4	<i>Características da descarga papilar</i> .....	78
5.5	<i>Correlação entre os achados histopatológicos e características radiológicas e ultra-sonográficas</i> .....	79
5.6	<i>Características histopatológicas</i> .....	80
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	93
7	<b>CONCLUSÕES</b> .....	109
8	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	111
	<b>APÊNDICES</b> .....	122
	<i>Apêndice A – Protocolo de levantamento de dados</i> .....	123
	<b>ANEXOS</b> .....	127
	<i>Anexo 1 - Quadro 4: Resultados de mamografia, ultra-sonografia e histopatologia de 63 casos de papilomas</i> .....	128
	<i>Anexo 2 - Quadro 5: Distribuição das características arquiteturais, expressas em percentual, predominantes dos papilomas segundo tipo</i> .....	131

## 1 INTRODUÇÃO

As proliferações papilíferas mamárias são pouco freqüentes e formam um espectro de lesões que são notoriamente difíceis de diagnosticar tanto em material de biópsia excisional, quanto em espécimes obtidos por punção biópsia (*core biopsy*) (CARDER *et al.*, 2005). Um estudo de 50 lesões papilíferas encontrou concordância diagnóstica entre cinco patologistas em apenas 50% dos casos (AKIYAMA; SAKAMOTO, 1995).

Histologicamente, uma lesão papilífera mamária é constituída por digitações estromais com eixo fibrovascular coberto por células epiteliais, com ou sem células mioepiteliais intervenientes, podendo ocorrer em qualquer lugar dentro do sistema ductal, da papila às unidades ducto-lobulares terminais (UDLT) (MACGROGAN, 2005; TAVASSOLI; DEVILEE, 2003).

As lesões papilíferas da mama representam menos de 10% das neoplasias benignas, 0,5% a 2% dos carcinomas mamários e cerca de 5% de todas as lesões biopsiadas (ROSEN *et al.*, 2002). Formam um grupo heterogêneo que varia desde um aspecto histopatológico benigno até lesão maligna (DI CRISTOFANO *et al.*, 2005; TAVASSOLI, 1999a). Apesar de o carcinoma papilífero poder se originar *de novo*, parece mais provável haver uma progressão do papiloma benigno ao papiloma com hiperplasia ductal atípica, seguindo-se o carcinoma *in situ* e, finalmente, o carcinoma invasor, podendo ser excisadas em estágios relativamente precoces de seu desenvolvimento biológico (CARDER *et al.*, 2005).

O diagnóstico diferencial entre estas entidades está baseado em critérios arquiteturais, citológicos e imuno-histoquímicos. Nos papilomas benignos, o eixo fibrovascular é revestido por duas camadas distintas de células epiteliais e mioepiteliais e não mostra atipias citológicas, enquanto o carcinoma papilífero se caracteriza por: ausência da camada de células mioepiteliais e presença de atipia citológica e arquitetural. No carcinoma papilífero invasor, há invasão estromal que

pode variar de um padrão morfológico de carcinoma tubular a um de carcinoma ductal infiltrante de alto grau.

Apesar da grande maioria das neoplasias papilares intraductais serem benignas, as associadas à atipia citológica e arquitetural, especialmente o papiloma com atipia e o carcinoma surgindo em papiloma, são um problema para o patologista, sobretudo pela falta de critérios consensuais para o diagnóstico diferencial (ABREU E LIMA *et al.*, 2005).

O papiloma com atipia exibe padrão morfológico, em sua maior parte, de natureza benigna, mas com uma limitada proliferação celular, monótona, típica de carcinoma intraductal de baixo grau ocupando menos de um terço da lesão. Um aumento na área ocupada por células atípicas entre 33% e 90% da lesão papilífera identifica carcinoma surgindo em papiloma (IBARRA, 2006; MACGROGAN, 2005).

No entanto os poucos estudos, que comparam o perfil molecular do papiloma com o do carcinoma papilífero intraductal, identificam mutações no cromossomo 16 comuns entre as duas entidades, sugerindo que estas possam estar envolvidas na tumorigênese das lesões papilíferas; contribuir para o estabelecimento do fenótipo papilífero e atuar como fatores de progressão associados à transformação maligna do papiloma mamário. A identificação dessas mutações precoces pode colaborar, no futuro, para prevenção e intervenção terapêutica (DI CRISTOFANO *et al.*, 2005; TSUDA, 1995; LININGER *et al.*, 1998).

Na primeira metade do Século XX, a mastectomia era adotada como terapia para as neoplasias papilíferas, consideradas como carcinoma ou como condições pré-malignas (OYAMA; KOERNER, 2004). Haagensen *et al.* (1951), no início da década de 1950, documentou que na maioria dos casos era bastante a excisão local do papiloma, sem necessidade de mastectomia.

Apesar dos avanços nas técnicas diagnósticas e de os papilomas terem baixa prevalência, ou seja, serem identificados em aproximadamente 1% a 3% de todas as biópsias de mama, seu significado não pode ser subestimado devido ao risco ainda não determinado de transformação maligna (GUTMAN *et al.*, 2003).

Alguns autores julgam que os casos com diagnóstico de lesão papilífera benigna à *core biopsy*, associada a imagens radiológicas concordantes, podem receber apenas conduta expectante (CARDER *et al.*, 2005; PHILPOTTS *et al.*, 2000; SOHN *et al.*, 2007), contudo outros autores entendem que a distinção radiológica entre papiloma e carcinoma é difícil (FRANCIS *et al.*, 2002). Hoda e Roden (2002) observaram que os papilomas podem abrigar carcinoma papilífero focal ou podem ser contínuos com um carcinoma que não foi incluído na amostra da *core biopsy*, recomendando assim a excisão para todas as lesões papilíferas.

O problema parece residir na natureza polimorfa dos papilomas. Podem estar presentes concomitantemente alterações que vão desde modificações estromais, proliferações metaplásicas e hiperplásicas típicas ou atípicas, além do carcinoma *in situ*. Por esse motivo, o estudo das variáveis clínico-morfológicas pode contribuir para reduzir os erros diagnósticos e, conseqüentemente, guiar uma conduta mais adequada.

A experiência profissional como anatomopatologista nos permitiu vivenciar as dificuldades de diagnosticar cuidadosamente lesões tão complexas em sua natureza, do que surgiu a motivação para pesquisá-las. A análise crítica da literatura consultada reforçou esse interesse, ao identificar a importância do diagnóstico anatomopatológico correto para o mastologista, na medida em que pode evitar uma excisão mamária excessiva, e para a paciente, na medida em que lhe assegura melhor qualidade de vida e menor impacto psicológico. Outro grande estímulo para pesquisar características clínico-patológicas dos papilomas mamários foi identificar a inexistência de trabalhos semelhantes, no idioma português, indexados na base de dados do Centro Latino-Americano da América Latina e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), o que transformou nosso propósito num desafio.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

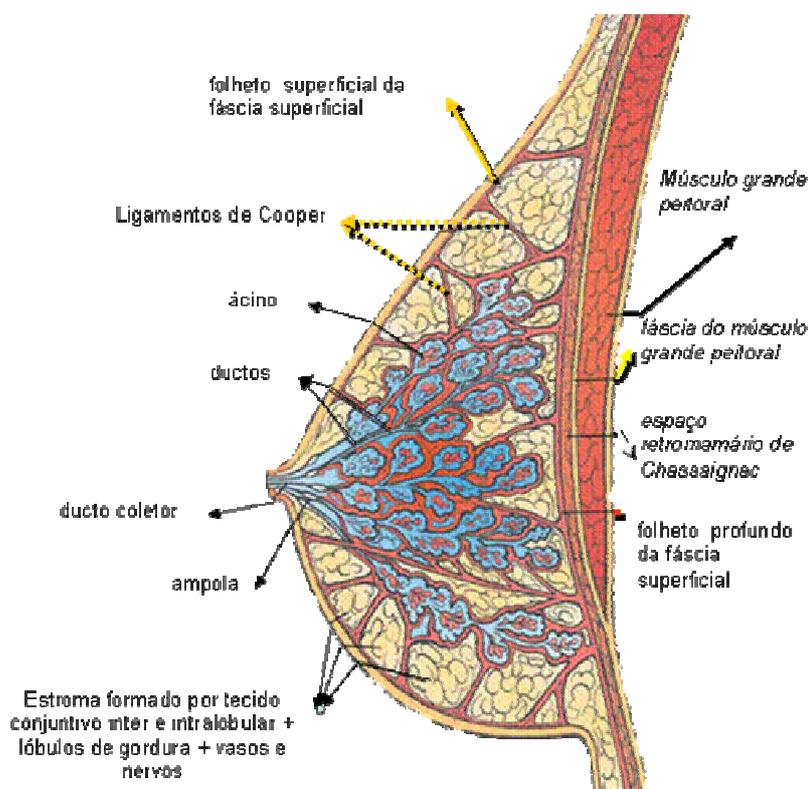
Detalhar as características clínico-patológicas dos papilomas centrais e periféricos diagnosticados em tecido mamário, obtido por setorectomia ou biópsia excisional.

### **2.2 Específicos**

- \***\*** Caracterizar as amostras quanto a faixa etária e história familiar de câncer mamário das pacientes.
- \***\*** Descrever a topografia mamária da lesão, quanto a: lateralidade, quadrante acometido e concomitância de acometimento.
- \***\*** Detalhar as características clínicas das lesões, relativas a: descarga papilar, palpabilidade tumoral, alterações papilares e da pele da mama e recidiva de papiloma mamário.
- \***\*** Classificar as lesões comparando-as aos exames ultra-sonográfico e mamográfico.
- \***\*** Descrever as características anatomopatológicas das lesões e dos tecidos perilesionais, relativas à: tipo de papiloma, padrões morfológicos arquiteturais e características celulares.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

Anatomicamente, a mama adulta é composta por parênquima (glandular) e estroma (tecido conjuntivo e adiposo). É revestida externamente pela pele, sendo o complexo aréolo-mamilar posicionado centralmente, em local correspondente ao quarto espaço intercostal. A mama consiste de 15 a 20 lobos



de tecido glandular, formados por lóbulos. Os lóbulos são compostos de ductulos terminais, que confluem para ductos de calibres cada vez maiores até os ductos lactíferos, formando a ampola ductal, que desemboca na papila (Ilustração 1).

**Ilustração 1 – Esquema anômico da mama adulta**

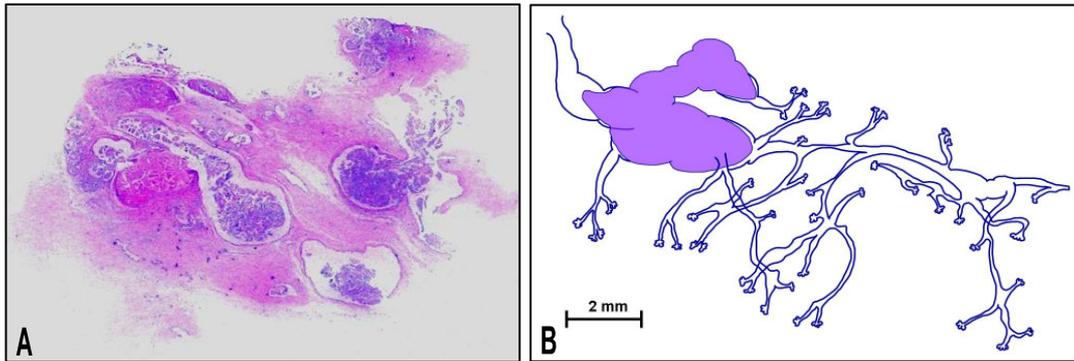
FONTE: Adaptado de Nettler (1995)

O conhecimento da anatomia da mama adulta facilita compreender o processo de formação dos papilomas, assim como sua classificação atual.

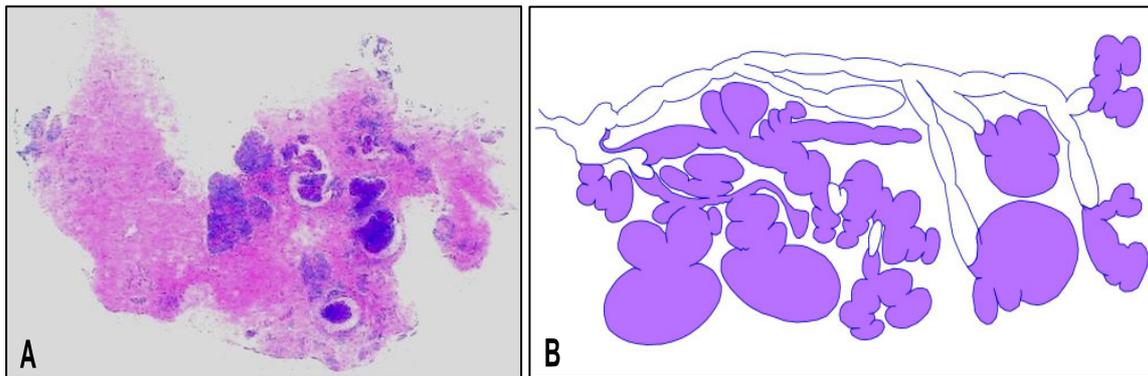
Inicialmente, os papilomas foram classificados de acordo com sua morfologia em dois tipos principais: solitário e múltiplo. Os papilomas solitários eram tumores dos ductos de maior calibre (coletores, lactíferos ou segmentares),

enquanto que os papilomas múltiplos acometiam as unidades ducto-terminais (MULLIGAN; O'MALEY, 2007).

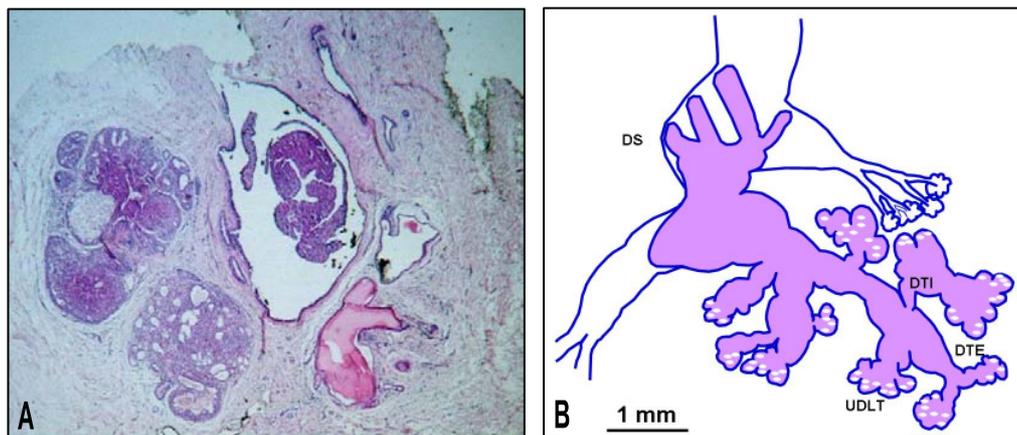
Ohuchi, Abe e Kasai (1984b) reconstruíram tridimensionalmente a distribuição intraductal de quinze papilomas através de cortes histológicos seriados e métodos gráficos. Observaram que, em cinco pacientes, os papilomas eram solitários e originados nos grandes ductos segmentares e sub-segmentares, não envolvendo as unidades ducto-lobulares terminais (UDLT). Os demais papilomas eram multifocais e cada um possuía uma origem nas UDLT e se expandia para dentro dos grandes ductos. Em virtude desta diferença e da maior possibilidade de cancerização nas lesões mais periféricas, situadas dentro das UDLT, os autores então propuseram a nomenclatura periférica e central em substituição à convencional múltipla e solitário (Ilustração 2). Essa é a atual classificação aceita pela Organização Mundial de Saúde (TAVASSOLI, DEVILEE, 2003).



A – Fotografia da preparação histológica: papilomas centrais ocupando ductos segmentares com extensão a ductos sub-segmentares; B – Desenho de Ohuchi *et al.* modificado mostrando o mesmo aspecto.



A – Fotografia da preparação histológica: papilomas múltiplos originados nas UDLT estendendo-se a ductos sub-segmentares; B – Desenho de Ohuchi *et al.* modificado mostrando o mesmo aspecto.



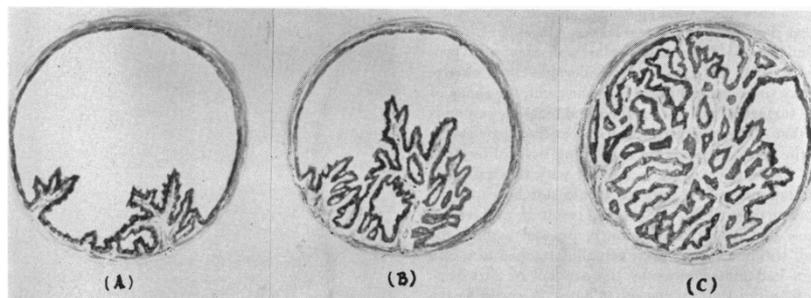
A - Observar modificação dos padrões ao longo do trajeto ductal: a direita há papilas com eixo fibrovascular, a esquerda notam-se ductos com hiperplasia típica em padrão sólido ou fenestrado (HE, 100X); B - Desenho de Ohuchi *et al.* modificado mostrando o mesmo aspecto: DS (ducto segmentar) com formação de papilas; DT (ducto terminal); DTE (ducto terminal extra lobular); UDLT (unidade ducto-lobular terminal): notar nos ductos de menor calibre arranjo em “epiteliose sólida” e “epiteliose fenestrada”.

## Ilustração 2 – Distribuição tridimensional dos papilomas dentro da árvore ductal

FONTE: (A) Fotos da Professora Orientadora (B) Adaptado de Ohuchi *et al.* (1984a)

Em 1999, a hipótese de maior cancerização nas lesões mais periféricas foi reforçada pela identificação de maior concentração da proteína *ras-p21* no epitélio mamário normal das UDLT de pacientes que subseqüentemente desenvolveram carcinoma ductal invasor (OHUCHI, 1999).

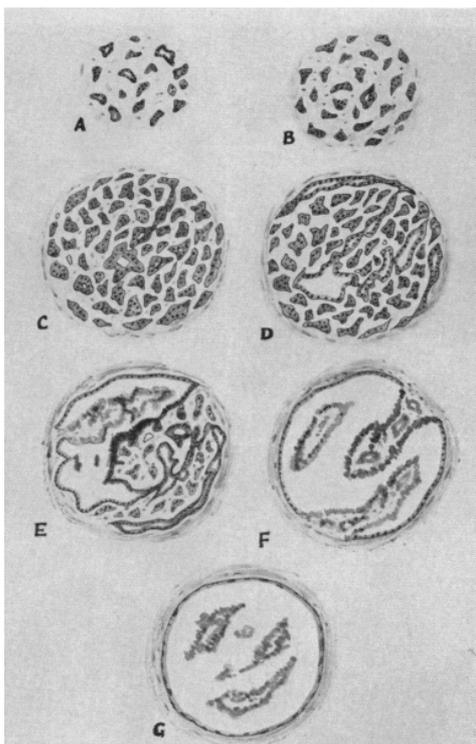
Whang (1960) ofereceu uma outra explicação para a gênese dos papilomas. Sugeriu que o papiloma intraductal pode ser resultante do crescimento do revestimento epitelial e do tecido conectivo, em um ou mais pontos da parede de um cisto ou de um ducto. Pode também surgir da hiperplasia lobular com aumento de número, tamanho e posterior coalescência dos dúctulos, através do corpo e periferia da massa central intralobular, com destacamento parcial desta da parede perilobular periférica e formação do padrão papilomatoso, o qual sofrerá alterações regressivas (Ilustrações 3 e 4).



**Ilustração 3 – Esquema da formação do papiloma**

LEGENDA: (A) Crescimento proliferativo inicial da parede do ducto ou cisto. (B) Crescimento adicional. (C) União do epitélio da massa em crescimento com o da parede

FONTE: Adaptado de Whang (1960)



#### **Ilustração 4 – Conceção do desenvolvimento do papiloma**

LEGENDA: (A) Lóbulo normal. (B) Hiperplasia inicial. (C) Hiperplasia subsequente com agrupamento de alvéolos. (D) Coalescência dos alvéolos na periferia com início da separação da massa central da parede. (E) Coalescência inicial dos alvéolos no corpo da massa lobular. (F) Coalescência central adicional formando padrão de papiloma. (G) Desprendimento das massas papilíferas deixando uma cavidade de paredes lisas.

FONTE: Adaptado de Whang (1960)

Os estudos dos achados morfológicos e clínicos dos papilomas de Haagensen, Stout e Phillips (1951), de Cardenosa e Eklund (1991) e de Woods *et al.* (1992), comparando achados clínicos e mamográficos, ajudaram a estabelecer padrões bem definidos do comportamento clínico dos papilomas.

Para atender aos objetivos do presente trabalho, cumpre fazer uma breve revisão das características clínicas e patológicas dos papilomas, de acordo com sua classificação, para embasar a exposição do significado clínico e prognóstico das neoplasias papilares intraductais.

### **3.1 Características clínicas**

Os papilomas intraductais apresentam características clínicas diferentes quanto à idade de acometimento, topografia mamária, presença de tumor palpável e de descarga papilar.

### **3.1.1 Papilomas intraductais centrais**

O papiloma intraductal central é uma lesão mamária que acomete principalmente mulheres entre 30 e 50 anos de idade (SARAKBI *et al.*, 2006) e corresponde a 90% dos papilomas mamários (FAUCZ; HIDALGO; URBAN, 2002).

Quanto à topografia mamária, localizam-se principalmente nas regiões central e subareolar, sendo a bilateralidade rara (HAAGENSEN; STOUT; PHILLIPS, 1951; MULLIGAN; O'MALLEY, 2007).

Embora os papilomas intraductais centrais apresentem pouca probabilidade de transformação maligna, seu desenvolvimento pode indicar um epitélio instável e, portanto, mais propenso à transformação maligna (KOPANS, 2000; TAKEMOTO *et al.*, 2007). Page *et al.* (1985) mostraram que algumas desordens proliferativas da mama, incluindo o papiloma intraductal central, aumentam o risco de câncer em cerca de duas vezes e em cerca de quatro vezes em mulheres com hiperplasia atípica, seja dentro do papiloma central ou no tecido circunvizinho. Em trabalho de Guttman *et al.* (2003), foi observado que a distribuição da presença de carcinoma dentro dos papilomas centrais ou periféricos, não foi significativamente diferente levando a concluir que tanto o papiloma central como o periférico devem ser considerados fator de risco para o carcinoma mamário, requerendo seguimento pós-biópsia.

A descarga mamilar ocorre em 7% das pacientes com sintomas mamários (SAUTER *et al.*, 2004) sendo a terceira causa mais comum de queixa mamária, depois da mastalgia e do nódulo mamário (ANDREA *et al.*, 2006; HUSSAIN *et al.*, 2006). Geralmente é o primeiro sintoma que faz com que a paciente procure o médico, especialmente se a descarga for sanguinolenta (DONNELLY, 1950; HAANGENSEN, 1989).

Macroscopicamente, as descargas papilares podem ser leitosas, multicoloridas, purulentas, claras (aquosas), amareladas (serosas), róseas (serossangüíneas) e sangüíneas. Dentre elas, as aquosas, serosas, róseas e sangüinolentas requerem investigação mais detalhada, por poderem indicar a necessidade de terapêutica cirúrgica (LEIS JR, 1989).

Uma descarga mamilar anormal é indicativa de processo patológico dentro do sistema ductal e secretor mamário ou que secundariamente invade o sistema ductal (MURRAY *et al.*, 1960). Excluídas outras causas de secreção mamilar, como as fisiológicas de natureza endócrina benigna, as induzidas por droga ou secundárias a lesão pituitária (SIMMONS *et al.*, 2003), quatro doenças mamárias podem se manifestar por secreção mamilar: ectasia ductal, doença fibrocística, papiloma central ou periférico e carcinoma *in situ* ou invasor (SILVA *et al.*, 2003; SIMMONS *et al.*, 2003), porém o papiloma intraductal central é o responsável por este sintoma em mais de dois terços dos casos (DIETZ JR *et al.*, 2002; HUSSAIN *et al.*, 2006; PATEROK *et al.*, 1993; VEST; GREK, 1990). A descarga papilar está presente em aproximadamente 70% dos casos de papiloma central (ROSEN, 2001; WOODS *et al.*, 1992).

Descarga espontânea, unilateral, persistente, não lactacional, de um ducto único é mais provável ser causada por um papiloma intraductal ou câncer, enquanto que a bilateral, não espontânea, de múltiplos ductos, frequentemente leitosa ou multicolorida, usualmente deve-se à indução por drogas ou de origem endócrina ou a doenças mamárias benignas tais como ectasia ductal ou outra alteração funcional benigna (CHAUDARY *et al.*, 1982; SIMMONS *et al.*, 2003).

A avaliação e o diagnóstico da descarga mamilar são importantes para detecção precoce do carcinoma, com ou sem tumor palpável e, nos casos de doença benigna, quando se faz necessário interromper o incômodo causado à paciente (HUSSAIN *et al.*, 2006).

Como os achados especialmente amedrontadores para a paciente são um tumor palpável e a descarga papilar sanguinolenta, cumpre discutir essa associação.

A formação do tumor deve-se à distensão do ducto pelas estruturas papilares que crescem dentro dele, ao plasma sanguíneo coletado em seu interior ou a uma combinação de secreção aumentada (do papiloma ou da irritação a ele secundária) que não é equilibrada pela reabsorção fazendo com que o ducto dilate-se. Pode ocorrer um processo cíclico entre a formação do tumor e a secreção mamilar, pois durante certo tempo o tumor pode se desenvolver sem presença de secreção mamilar para, posteriormente, surgir secreção profusa com

desaparecimento do tumor devido ao esvaziamento do ducto distendido (KOPANS, 1998; WOODS *et al.*, 1992).

A associação entre tumor e descarga papilar sanguinolenta iniciou-se em 1917, quando Judd, analisando uma série de 100 pacientes com descarga serosa ou sanguinolenta, identificou que 57% apresentavam carcinoma associado a tumor palpável ao passo que em nenhum dos seus papilomas havia tumor palpável. O autor concluiu que a presença de tumor poderia ser um fator diferencial entre as descargas provocadas por carcinomas e as provocadas por papiloma intraductal. Esse fator fez com ele indicasse mastectomia para todas as pacientes com descarga mamilar e tumor palpável e tratamento conservador para os casos não associados a tumor detectado (JUDD, 1917).

Essa conclusão motivou outros estudos que corroboraram a hipótese de Judd (1917). Murad *et al.* (1982) identificaram que cerca de 25% das pacientes com descarga maligna e 5% com descarga benigna tinham um tumor palpável associado. Chaudary *et al.* (1982) ainda sugerem que as descargas mamilares secundárias a carcinoma sempre contem hemoglobina ou seus produtos de degradação e propõem nova divisão em dois grupos dos tipos de descarga: as hemoglobinas positivas e negativas.

Axelrod (1954) observou que o tipo de descarga não guarda relação com a lesão subjacente. Seltzer *et al.* (1970) afirmaram que a descarga sanguinolenta estava tão freqüentemente associada a carcinoma (25%) quanto estava a descarga serosa (21%), por outro lado Fleming e Drosd (1954) encontraram descarga sanguinolenta somente em presença de papilomas. No estudo de Sauter *et al.*, (2004), foi observado que o papiloma foi a causa mais comum de descarga mamilar espontânea sanguinolenta enquanto que 75% dos casos de câncer mamário associados a descarga mamária unilateral espontânea não foram sanguinolentas, reforçando a idéia de que, independente do aspecto macroscópico da descarga e de esta apresentar características patológicas, existe a necessidade de intervenção cirúrgica para excluir malignidade (DIETZ *et al.*, 2002).

Ainda que uma descarga sanguinolenta mamilar possa ocorrer no carcinoma mamário em 8% a 12% dos casos (DINKEL *et al.*, 2000;

MARKOPOULOS *et al.*, 2006), mais freqüentemente está associada com o papiloma intraductal (CABIOGIU *et al.*, 2003; DILLON *et al.*, 2006; LORENZEN; GRAVDAL, 1986; SAUTER *et al.*, 2004; VARGAS *et al.*, 2002).

A erosão da parede vascular do eixo papilomatoso, adjacente ou dentro de um carcinoma, produz a descarga sanguinolenta; caso a lesão esteja situada próxima ao orifício do ducto, então a descarga será francamente hemorrágica. Contrariamente, se localizada profundamente, terá coloração serosangüínea ou amarronzada devido à degeneração de hemácias ou à mistura com outras secreções do ducto (DONNELLY, 1950).

Geschickter (1945) relatou que, em 203 casos de papilomas benignos, ocorreram 96 casos de descarga sanguinolenta (47%). Os estudos de Haagensen sobre descarga mamilar (HAAGENSEN, 1956) concluíram que a histopatologia do carcinoma associado à descarga mamilar é devida a um papiloma benigno intraductal coincidente com um carcinoma ou devido a um carcinoma tipo papilífero. Sauter *et al.* (2004) também observaram em sua série que todos os casos de câncer, associados à descarga mamilar espontânea, continham um papiloma ou padrões papilíferos.

A maior freqüência de secreção mamilar sem tumor palpável no papiloma ductal central do que a associação de secreção com tumor palpável tem sido documentada por diversos autores ao longo da história (FLORIO *et al.*, 1999; HEBERT *et al.*, 1957; LEVEQUE *et al.*, 1990; PILLERON, 1975; STOUT, 1950), comprovando que, ao exame histopatológico de biópsia excisional, em ordem de freqüência, estão: o papiloma intraductal, a ectasia ductal, a doença cística e o carcinoma (DONNELLY, 1950).

O significado clínico do derrame papilar torna-se extremamente importante quando não existe qualquer massa palpável na mama (ANDREA *et al.*, 2006), devido ao risco de a paciente subestimar a descarga e retardar a busca de socorro médico. Por outro lado, quando o papiloma se associa a retrações da pele, do mamilo, eritema, hiperemia ou distorção do contorno mamário, há uma maior valorização clínica da lesão devido ao fato de levarem a uma falsa impressão clínica de lesão maligna (HAAGENSEN, 1989; IVAN *et al.*, 2004).

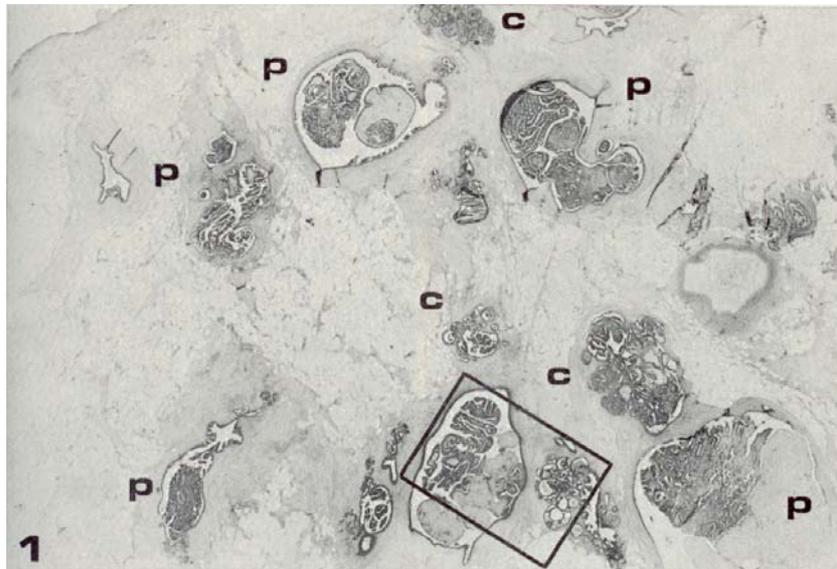
### 3.1.2 Papilomas periféricos

Os papilomas periféricos são tumores que se originam da porção mais distal do sistema ductal, a unidade ducto-lobular terminal, podendo se estender por continuidade aos ductos de maior calibre (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007; OHUCHI *et al.*, 1984a; PUTTI *et al.*, 2005).

Esses papilomas apresentam várias características clínicas que os diferenciam dos papilomas centrais: são menos freqüentes; tendem a ocorrer em pacientes mais jovens (MURAD *et al.*, 1977), ou seja, entre terceira e quarta décadas de vida e num menor número de casos se associam a secreção mamilar (OYAMA; KOENER, 2004).

A importância dos papilomas periféricos se deve a sua maior susceptibilidade à recorrência, à transformação maligna e à presença simultânea de carcinoma intraductal na lesão (Ilustração 5), devido ao seu local de origem, pois o epitélio do ducto terminal é especialmente susceptível a alterações atípicas e cancerosas (FARISELLI, 1998; OHUCHI *et al.*, 1984a).

Refere-se que mulheres com papilomas múltiplos têm um aumento de 7,4 vezes no risco relativo, ao longo da vida, para desenvolvimento de câncer de mama (KALISHER *et al.*, 1998). Murad *et al.* (1981) relataram série de papilomas múltiplos na qual seis dentre 21 casos (28,6%) mostraram transformação maligna em alguma parte da lesão com áreas de invasão presentes em três casos. Al-Fehmi *et al.* (2003), estudando 61 casos de papilomas múltiplos, referiram que 17 não apresentavam atipia; em 11, havia alguma forma de atipia no interior dos papilomas; em 20, havia presença de carcinoma ductal *in situ* e em 13, carcinoma invasor.



**Ilustração 5 – Papilomas periféricos em diversos estágios de maturação alguns deles comprometidos por carcinoma intra-ductal de padrão cribriforme baixo grau**

LEGENDA: 1 (HE 80X); 2 (HE 400X)

FONTE: Adaptado de Papotti *et al.* (1984)

Outra característica que os diferencia dos papilomas centrais é a maior probabilidade de ocorrerem como lesões bilaterais e, por esse motivo, a imagem radiográfica da mama contralateral deve ser sugerida, para descartar malignidade. Esse fato associado à multifocalidade do papiloma periférico e ao aumento do risco para carcinoma faz com que as biópsias excisionais devam ser

completamente incluídas na parafina e submetidas ao exame anatomopatológico rigoroso (ALI-FEHMI *et al.*, 2003).

Os papilomas periféricos mais comumente são clinicamente ocultos, geralmente assintomáticos. Apesar disso, quando sintomáticos, se associam a descarga papilar (FAUCZ *et al.*, 2002) e, em um quarto dos casos, a nódulos palpáveis periféricos, não acompanhados de descarga papilar (DI PIETRO *et al.*, 1979). São visualizados à mamografia mais freqüentemente como microcalcificações e mais raramente como massa (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007).

### **3.2 Características radiológicas**

Os aspectos radiológicos dos papilomas dependem do método de imagem empregado, pois que a mamografia convencional (ou por filme), a mamografia digital, a ultra-sonografia e a ductografia têm valores preditivos, sensibilidade e especificidade diferentes.

A mamografia convencional apresenta valor preditivo positivo de apenas 25%, especialmente em mulheres jovens com mamas densas. No entanto essa taxa pode ser aumentada com o uso da mamografia digital, que se mostra significativamente melhor que a convencional entre mulheres com menos de 50 anos de idade, comparadas àquelas com 50 anos ou mais (AL SARAQBI *et al.*, 2006).

Independente do método, grande parte dos papilomas não é visível à mamografia (LAM *et al.*, 2006). Francis *et al.* (2002), numa pesquisa envolvendo 35 pacientes com papiloma mamário comprovado por histopatologia, relataram que 44% das mamografias foram consideradas normais. Orel *et al.* (2000) relataram achados mamográficos negativos em 22 das 23 (96,5%) pacientes com diagnóstico de papiloma, percentual maior que o do estudo de Woods *et al.* (1992) no qual houve 42% de mamografias normais para mama com papiloma comprovado.

Lam *et al.* (2006), em análise dos resultados mamográficos, ultrasonográficos e de *core biopsy* de 56 lesões papilíferas, constataram que 35 (62,5%) lesões não foram identificadas à mamografia. Dentre as 21 lesões detectadas por imagem mamográfica, 13 (61,9%) foram concordantes (sete lesões benignas e seis, malignas) e 8 (38,1%) discordantes. Esses autores, assim como Puglisi *et al.* (2003) e Liberman *et al.* (1999) concluem que a baixa sensibilidade da mamografia para identificar ou distinguir entre lesão papilífera benigna ou maligna justifica a indicação sistemática da biópsia excisional em todos os casos nos quais haja diagnóstico prévio de lesão papilífera à *core biopsy*.

Os papilomas centrais freqüentemente são ocultos à mamografia, em 69,5% dos casos, porque geralmente têm pequeno tamanho, localizam-se no parênquima denso central e estão confinados ao interior dos ductos mamários, fazendo com que se confundam com os contornos ductais (KOPANS, 2000; YANG *et al.*, 1997). Quando visualizados à mamografia, estão próximos ao mamilo e se apresentam como dilatação ductal, embora possam também estar associados a microcalcificações, massa circunscrita (WOODS *et al.*, 1992) ou distorção arquitetural (LIBERMAN *et al.*, 1999).

Os pequenos papilomas periféricos múltiplos usualmente são ocultos à mamografia, pois são alterações microscópicas, geralmente menores que 1 cm, considerado o limite de resolução mamográfica (YANG *et al.*, 1997). Podem também formar ductos proeminentes, nodulares, ou massas periféricas múltiplas, pequenas, bem delimitadas, visíveis à mamografia e, ocasionalmente, produzir microcalcificações periféricas, aglomeradas, focais, de morfologia variável, que são indistinguíveis das calcificações do câncer requerendo, portanto, biópsia para o diagnóstico (KOPANS, 2000). Mais raramente, podem estar presentes massas ou opacificações assimétricas e espiculadas (CARDENOSA; EKLUND, 1991).

Os papilomas calcificados produzem depósitos semelhantes a cascas. Não são tão redondas quanto às calcificações associadas aos cistos e parecem mais irregulares, mas com áreas centrais lucentes, com orientação linear ao longo do trajeto do ducto delineando uma estrutura semelhante a uma salsicha. Depósitos calcários translúcidos em forma de concha, com padrão

ramificado na região subareolar, são quase certamente devidos à calcificação parcial de um papiloma de grande ducto. Alguns papilomas apresentam-se como uma massa circunscrita, redonda ou oval, com calcificações puntiformes muito finas, quando os eixos fibrosos se tornam velhos ou calcificados (IBARRA, 2006). O infarto com hemorragia é um processo que pode explicar as calcificações em forma de escudo (KOPANS, 2000).

Quanto à ultra-sonografia, há três padrões básicos de imagem referentes às neoplasias papilíferas intraductais: massa intraductal, com ou sem dilatação ductal, massa intracística e um padrão predominantemente sólido com uma massa intraductal preenchendo completamente o ducto (GANESAN *et al.*, 2006).

Apesar de a ultra-sonografia não detectar lesões papilomatosas pequenas, é considerada um método melhor que a mamografia para mulheres com mais de 40 anos de idade, que apresentam descarga papilar e suspeita clínica de papiloma, com sensibilidade de 95%, contra 66% da mamografia (FRANCIS *et al.*, 2002). Outra vantagem da ultra-sonografia é poder fornecer informação detalhada sobre as paredes ductais (BALLESIO *et al.*, 2007).

Quando as lesões se tornam grandes, podem ser vistas como massas sólidas, hipoeecóicas, usualmente lobuladas, bem delimitadas. Podem também ser observadas como lesões císticas com conteúdo sólido, devido ao aumento da produção intraluminal ou à redução da reabsorção intraluminal de fluidos (CARDENOSA; EKLUND, 1991; KOPANS, 2000).

À ultra-sonografia, os papilomas centrais aparecem como ducto dilatado, com ou sem eco sólido intraluminal, bem como uma lesão hipoeecóica bem definida, seja sólida, cística ou mista (YANG *et al.*, 1997).

A ultra-sonografia tem se mostrado um método diagnóstico acurado e válido capaz de identificar lesões nodulares e ectasia ductal mamária; diferenciar nódulos intraductais de extraductais, em presença de ectasia ductal, e diagnosticar lesões sólidas com características benignas que podem ser apenas submetidas a seguimento clínico daquelas nodulares, com características suspeitas, que devem ser excisadas. No entanto, quando o ducto não está ectásico, a ultra-sonografia apresenta uma dificuldade de reconhecer lesões

ductais, assim como de classificar os nódulos como intra ou extraductais, especialmente quando se localizam na porção mais periférica da árvore ductal (BALLESIO *et al.*, 2007; TAKEMOTO *et al.*, 2007).

Dois outros métodos têm sido empregados para diagnóstico de lesões papilares: a ductografia e a ressonância magnética por imagem. A ductografia, usada para esclarecer a origem da secreção mamilar, pode revelar um defeito de enchimento na coluna de contraste, extravasamento ou obstrução completa ao fluxo retrógrado, que prova ser um papiloma intraductal. No entanto, como os papilomas intraductais não podem ser diferenciados do carcinoma ao ductograma, é necessária biópsia para estabelecer o diagnóstico. Em pacientes com descarga patológica e com achados físicos e de imagens normais, a ductografia pode ser a única forma de localizar e ressecar a lesão (CABIOGIU *et al.*, 2003; LOCKER *et al.*, 1988). Apesar dessas vantagens, a ductografia é um procedimento doloroso e tem limitações importantes na detecção de lesões que não obstruem completamente o lúmen ductal, assim como de lesões múltiplas num mesmo ramo ductal (AL SARAQBI *et al.*, 2006).

A ressonância magnética por imagem só recentemente tem sido utilizada para diagnóstico de lesões mamárias. No entanto não deve ser o método de escolha para diagnóstico de lesões papilares tais como papilomas e carcinomas papilíferos císticos, mas como processo auxiliar (IBARRA, 2006).

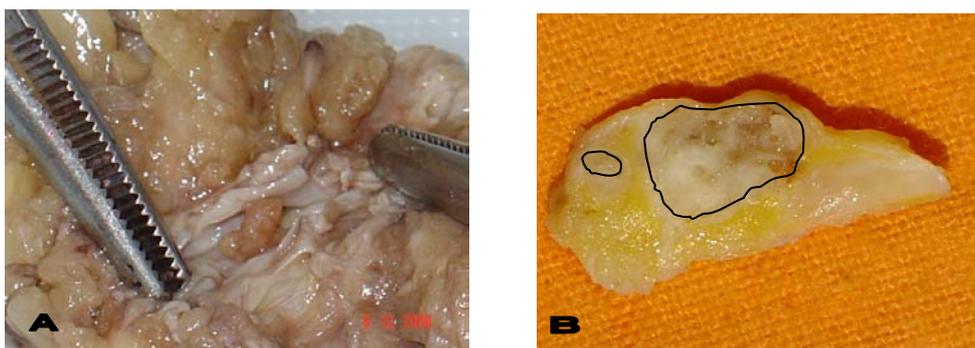
### **3.3 Anatomia patológica dos papilomas**

#### **3.3.1 Macroscopia**

Os papilomas centrais geralmente originam-se de uma projeção papilar, a partir do revestimento de um dos ductos de maior calibre e crescem lentamente, preenchendo parte dos ductos dos quais se originaram. Essas lesões geralmente são menores que 1 cm de diâmetro e medem em média 3 a 4 mm (ROSEN, 2001). Na maioria dos casos são tão pequenos que não chegam a formar um tumor palpável. Ocasionalmente podem ser grandes, com dimensões

variando de 4 cm a 10 cm, devido a seu prolongamento ao longo da ramificação ductal (HAANGENSEN, 1989).

Macroscopicamente, os papilomas intraductais centrais formam tumores murais, de coloração acinzentada ou castanho-avermelhada (Ilustração 6), friáveis, estando geralmente ligados à parede do ducto por um delicado pedículo, embora possam ser sésseis.



**Ilustração 6 – Macroscopia de papiloma**

LEGENDA: (A) Ducto distendido com lesão papilífera polipóide. (B) Corte transversal de papiloma, ocupando ductos

FONTE: Fotos do Autor

O papiloma intraductal central pode crescer como uma massa amolecida e hemorrágica, obliterando todo o espaço de uma cavidade cística formada por um ducto muito dilatado, configurando o chamado papiloma intracístico que pode ser maior que 10 cm. As lesões são bem circunscritas e envolvidas por uma cápsula formada pela parede ductal (ABREU E LIMA *et al.*, 2005; HAANGENSEN, 1989; ROSEN 2001).

É importante que o patologista, antes de clivar o segmento mamário que contém o ducto lesionado, tente localizar a lesão através da abertura dos ductos com uma tesoura apropriada, pois, caso clive a peça ao acaso, uma lesão pequena pode não ser identificada (HAANGENSEN, 1989), ou há ainda a possibilidade de a mesma destacar-se da peça, perdendo sua conexão com a parede ductal.

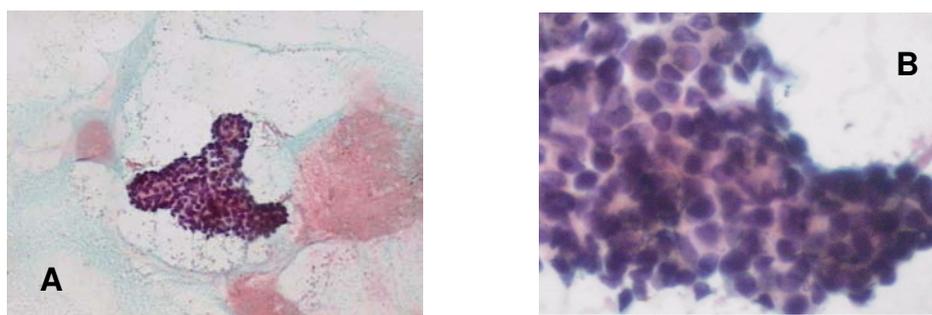
O papiloma intraductal periférico é uma lesão mais extensa do que o papiloma intraductal central, na qual muitos ductos periféricos estão comprometidos formando tumores por vezes maiores que 2 cm. Os papilomas

múltiplos associados podem ser vistos macroscopicamente quando formam nódulos em ductos contíguos associados (ROSEN, 2001).

### 3.3.2 Aspectos citológicos

Para análise citopatológica, a aspiração de um papiloma pode ser realizada quando a lesão é palpável ou quando o mesmo é visualizado por ultrassonografia dentro de um ducto dilatado.

Os esfregaços de um aspirado de papiloma usualmente são celulares com agrupamentos de células epiteliais em arranjo papilífero tridimensional (Ilustração 7).



**Ilustração 7 – Agrupamento papilífero em esfregaço citológico corado por Papanicolau de descarga mamilar**

LEGENDA: (A) aumento de 100X. (B) aumento de 400X

FONTE: Fotos do Autor

As células epiteliais freqüentemente são colunares, com pouca variabilidade de dimensões, podendo se apresentar isoladas, agrupadas ou em colunas. As células apócrinas podem estar presentes (BIBBO; HANAU, 1999; IBARRA, 2006).

As células epiteliais usualmente estão dispersas em meio a fundo proteináceo ou hemorrágico, com muitos macrófagos espumosos ou carregados de hemossiderina (IBARRA, 2006). Maygarden *et al.*, (1994) notaram que a presença de macrófagos espumosos, em associação com agrupamentos celulares em “chifre de veado”, era o padrão mais distinto dos papilomas. Embora esse arranjo celular esteja também presente nos fibroadenomas, estes não

apresentam grandes quantidades de células espumosas. Contrariamente, a presença de grande quantidade de núcleos dispersos "nus" é mais freqüente nos fibroadenomas (IBARRA, 2006).

Os padrões citológicos dos papilomas periféricos não são significativamente diferentes dos papilomas centrais, exceto quando complicados por carcinoma (JEFFREY; LJUNG, 1994).

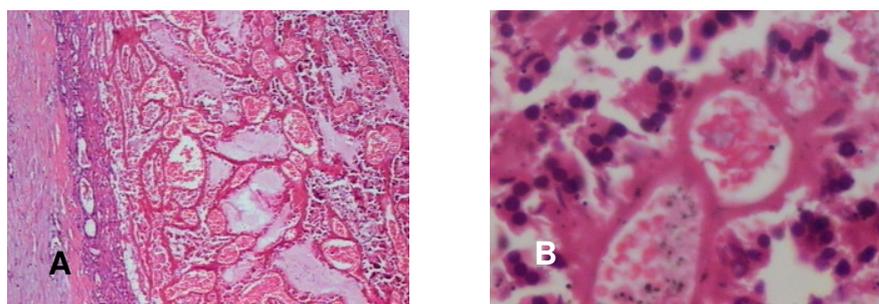
Os diagnósticos diferenciais entre lesão papilomatosa e carcinoma *in situ* em citopatologia são sempre difíceis, quando o carcinoma é de baixo grau ou quando assume configuração papilar (TSE *et al.*, 2007). No aspirado do papiloma, a presença de vários padrões de proliferação epitelial (hiperplasia intraductal típica ou atípica e carcinoma intraductal) é compreensível visto que todas essas lesões se originam na UDLT (TAVASSOLI, 1999b). Dessa forma, pode haver concomitância de atipia e carcinoma no interior da lesão papilomatosa ou no tecido circunjacente, especialmente o carcinoma intraductal de padrão cribriforme de baixo grau, caracterizado por presença de agrupamentos monomórficos de células sem eixos papilíferos (ALI-FEHMI *et al.*, 2003; PAPOTTI *et al.*, 1984), o que dificulta o diagnóstico diferencial.

A presença dessa concomitância no aspirado de lesão papilomatosa se deve à possibilidade de serem aspiradas células da porção benigna do papiloma juntamente com as de áreas atípicas ou de carcinoma, que se apresentarão juntas ao esfregaço, impossibilitando à citologia definir com precisão o potencial biológico de malignidade da lesão (IBARRA, 2006).

É importante distinguir papiloma de carcinoma papilífero, contudo, nenhum padrão isolado, pode diferenciar as duas condições. Os esfregaços de aspirados de carcinoma papilífero usualmente são muito celulares representados por agrupamentos papilíferos de células atípicas, isoladas ou dispersas, em um fundo freqüentemente hemorrágico com macrófagos carregados de hemossiderina, podendo haver também alguma necrose e presença de células epiteliais colunares altas isoladas. Além disso, alguma anisonucleose e perda da coesão podem ser vistas no papiloma, sendo mais freqüentes no carcinoma. A sobreposição desses padrões (rica celularidade, fundo sero-hemorrágico,

agrupamentos papilíferos, presença de células colunares) pode tornar essa diferenciação difícil (VALDES *et al.*, 2007).

Os casos de papiloma que sofreram infarto podem produzir uma combinação de pequenos agrupamentos celulares com atipias nucleares e presença de necrose resultando na possibilidade de um diagnóstico falso positivo de carcinoma ductal *in situ* (KOBAYASHI *et al.*, 1992; ISHIHARA; KOBAYASHI, 2006) (Ilustração 8).



**Ilustração 8 – Histopatologia de papiloma infartado**

LEGENDA: (A) aumento de 100X. (B) Notar hiperplasia dos núcleos das células degeneradas (400X)

FONTE: Fotos do Autor

Modernos testes imunológicos podem ser realizados sobre os esfregaços citológicos. A presença ou ausência de células mioepiteliais é um dos critérios diagnósticos mais importantes para distinguir papiloma de carcinoma papilífero, porque neste estão ausentes, mas sua visualização pode ser difícil. Por esse motivo se têm pesquisado marcadores específicos para músculo liso que identificam células mioepiteliais sem corar outras estruturas (MOSUNJAC *et al.*, 2000; PUTTI *et al.*, 2005). Também se empregado à pesquisa de antígeno carcinoembrionário porque a ocorrência de altos níveis indica malignidade latente (VARGAS *et al.*, 2002).

A citologia da descarga bem como sua aparência macroscópica tem importante papel na indicação cirúrgica dos casos (LEVEQUE *et al.*, 1990). A descarga mamilar associada com papiloma contém células com atipias leves, usualmente em agrupamentos papilíferos coesos (JOHNSON; KINI, 1991).

Os esfregaços obtidos a partir de descarga papilar são de interpretação mais difícil e por isso têm menor sensibilidade do que os aspirados. Esse fato deve-se, principalmente, às alterações degenerativas de células epiteliais expelidas juntamente com macrófagos espumosos, fluído seroso sanguinolento e debris, presentes no material oriundo de descarga papilar. Além disso, as células neoplásicas da mama tendem a diminuir e ou desaparecer na descarga papilar, levando a uma baixa celularidade que dificulta ainda mais o diagnóstico (SAUTER *et al.*, 2004). Apesar disso, a citologia da descarga mamilar é de grande ajuda na detecção de lesões mamárias não-palpáveis associadas à descarga (FLORIO *et al.*, 1999; LEE, 2003).

O diagnóstico de lesão papilomatosa de aspirado ou de descarga papilar é difícil, porque há uma superposição de achados citopatológicos entre lesões benignas papilares e não papilares, assim como entre neoplasias papilares benignas e malignas, tornando necessária a avaliação histopatológica em todos os casos para os quais a citopatologia firmou diagnóstico de lesão de padrão papilífero. Jayaram *et al.* (2007) relataram que 49,2% de 65 lesões mamárias, com padrão papilífero à citologia de esfregaço de aspirado ou de descarga papilar espontânea, provaram ser malignas.

### **3.3.3 Aspectos histopatológicos dos papilomas**

#### *3.3.3.1 VARIAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DOS PAPILOMAS*

Do ponto de vista histopatológico, os papilomas apresentam características gerais e variações morfológicas mais freqüentes em cada tipo.

Em linhas gerais, o papiloma é o protótipo das lesões papilíferas da mama. Seu diagnóstico é baseado na presença de uma massa sólida encistada, com padrão fibrovascular ramificado, ocorrendo dentro de uma cavidade cística. Em microscopia com maior aumento, os padrões clássicos incluem: um eixo fibrovascular que cria um processo ramificante digitiforme. O eixo fibrovascular inclui a presença de um ramo fibroso com um vaso centralmente localizado,

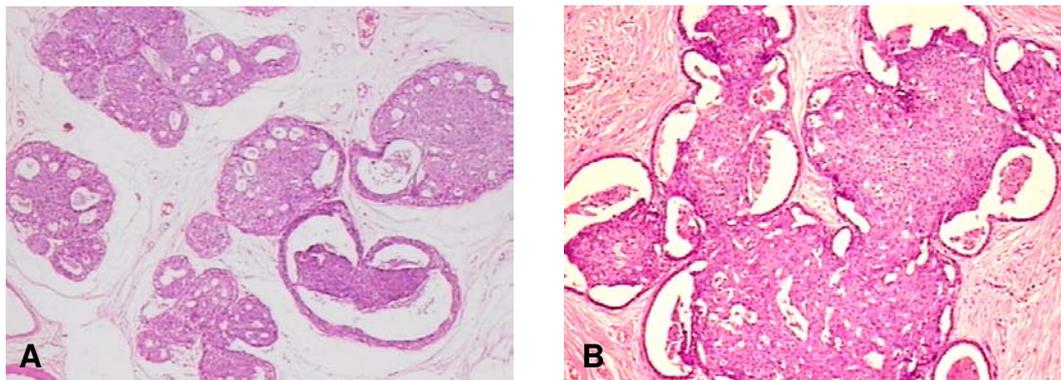
delineado por células endoteliais, com uma camada mioepitelial praticamente uniforme na base do epitélio, com as células epiteliais voltadas para a cavidade da lesão cística (IBARRA, 2006), embora as células mioepiteliais possam estar focalmente ausentes (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007).

As células mioepiteliais geralmente são redondas e cuboidais e freqüentemente possuem um citoplasma claro. As células epiteliais são usualmente colunares ou cuboidais e possuem uma razão núcleo citoplasmática menor que as células mioepiteliais (IBARRA, 2006; PUTTI *et al.*, 2005).

As lesões papilíferas podem apresentar variações morfológicas cuja freqüência pode ser maior ou mesmo característica de alguns tipos de papilomas.

Nos papilomas intraductais ou intracísticos, não são raros os arranjos tubulares do componente epitelial, em meio ao eixo fibrovascular. Esse padrão pode ser confundido com adenose, sobretudo quando há fibrose com incorporação do papiloma à parede ductal, podendo haver hialinização como processo involutivo (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007).

Ohuchi *et al.* (1984b) descreveram modificações da arquitetura ao longo do trajeto ductal. Mostraram que os papilomas periféricos apresentavam uma continuidade com alterações epiteliais hiperplásicas das UDLT, havendo uma tendência ao predomínio da proliferação epitelial sólida ou com formação de lumens secundários (Ilustrações 2 e 9). Nos ductos maiores, a proliferação epitelial proeminente pode acarretar complexidade da arquitetura, com fusão dos eixos papilíferos e também com formação de lúmens secundários (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007; PUTTI *et al.*, 2005). Essas alterações epiteliais hiperplásicas são análogas ao padrão da hiperplasia epitelial ductal usual e não devem ser confundidas com a hiperplasia atípica ou carcinoma intraductal de baixo grau de padrões sólido ou cribriforme.

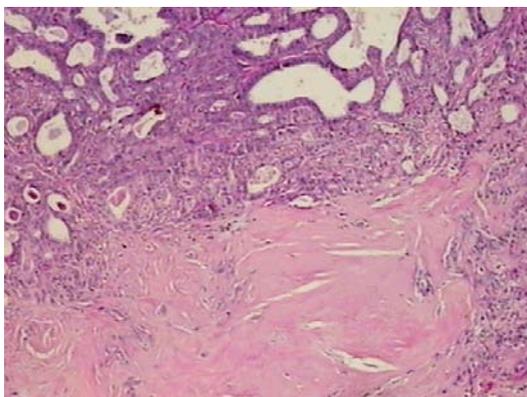


**Ilustração 9 – Múltiplas unidades ducto lobular terminais comprometidas por hiperplasia epitelial intraductal típica fazendo parte de um quadro de papiloma periférico**

LEGENDA: Notar presença de áreas cribriformes e outras de padrão sólido - A (HE 100X); B (HE 100X)

FONTE: Fotos do Autor

Pode ser observada também a esclerose dos eixos fibrovasculares, possivelmente como resultado de isquemia (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007), levando à formação do papiloma esclerosante ou lesão papilífera esclerosante, na qual usualmente estão presentes calcificações (Ilustração 10) (IBARRA, 2006).



**Ilustração 10 – Papiloma parcialmente esclerosado**

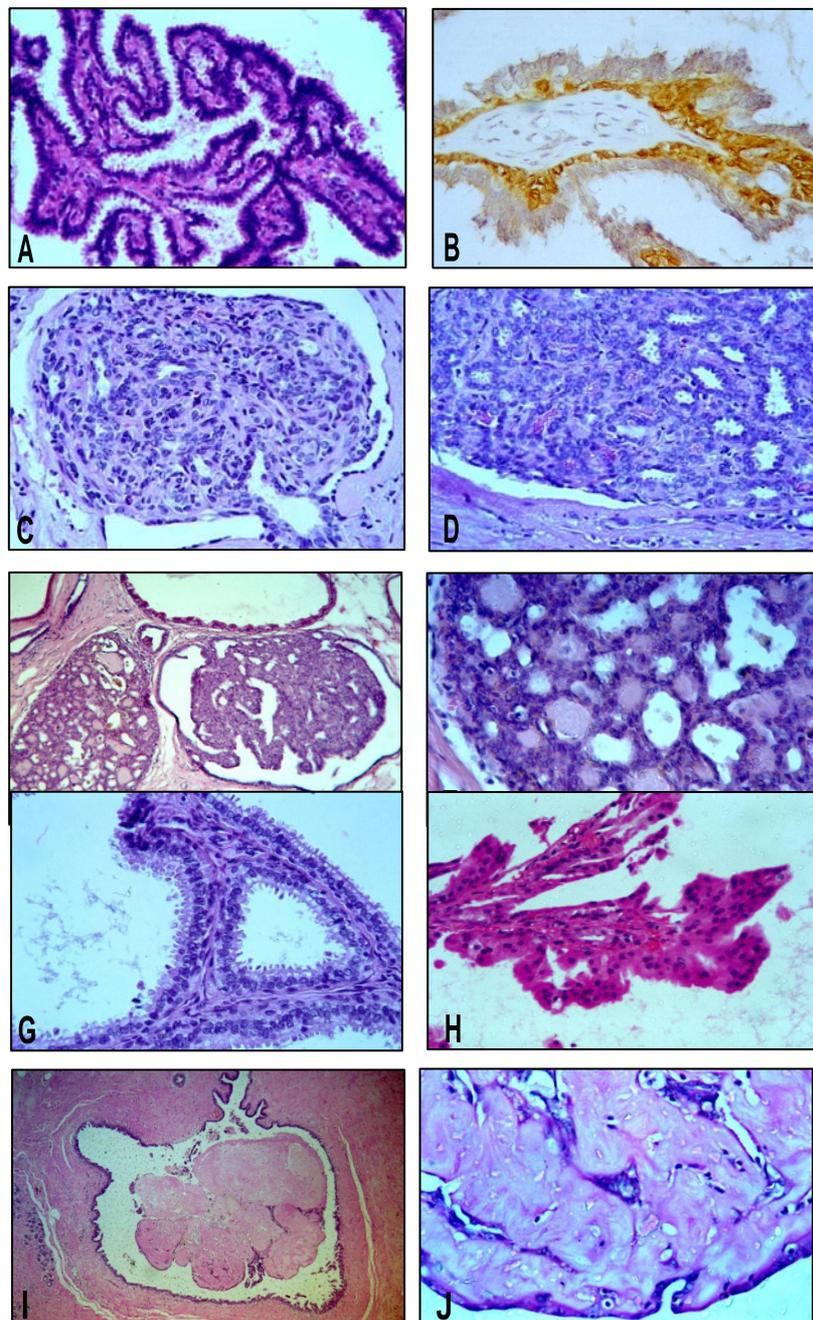
LEGENDA: (HE 100X)

FONTE: Foto do Autor

Algumas das alterações que ocorrem mais comumente nos papilomas intraductais podem ser vistas na Ilustração 11, são elas:

- a) Inflamação: ocorre na parede do ducto que alberga o papiloma, como conseqüência do obstáculo que produz dentro do sistema ductal (ROSEN, 2001);
- b) Necrose: é atribuída à isquemia ou ao trauma, muitas vezes, após o procedimento como punção aspirativa com agulha fina, *core biopsy* ou marcação pré-operatória (ROSEN, 2001). Pode se expressar tanto no eixo conjuntivo fibrovascular como no componente epitelial/mioepitelial e ser acompanhada de hemorragia recente ou antiga e metaplasia escamosa do epitélio remanescente. A distinção deve ser feita com necrose tumoral, que se limita ao componente epitelial e se mostra como material granular com *debris* necróticos nucleares (ROSEN, 2001);
- c) Metaplasia: a metaplasia apócrina, com ou sem atipia, é a mais comum e pode ser extensa, mas confinada aos limites da lesão papilífera (PUTTI *et al.*, 2005). Podem ser encontrados outros tipos de metaplasia, como: escamosa tipicamente em sítios de infarto (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007), sebácea (JIAO *et al.*, 2001; MULLIGAN; O'MALLEY, 2007), mucípara (ROSEN, 2001), de células claras ou metaplasia osteocondromatosa do eixo fibrovascular (ROSEN, 2001);
- d) Outras alterações: incluem calcificações (IBARRA, 2006), produção de muco (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007), hiperplasia de células mioepiteliais (IBARRA, 2006), alterações de células colunares com secreção de tipo decapitante, esferulose colagenosa.

Na esferulose colagenosa, as células epiteliais não mostram atipia e os microlúmens formados contêm um material eosinofílico, anfófilo ou quase transparente, constituído por substância fundamental ou material de membrana basal que pode calcificar. A camada mioepitelial pode estar atenuada nessas lesões. Essa alteração pode ser confundida com áreas de padrão cribriforme de cancerização em papiloma (RESETKOVA *et al.*, 2006).



### Ilustração 11 – Algumas variações histopatológicas dos papilomas

LEGENDA: A – padrão clássico papilífero (HE, 400X); B – padrão clássico papilífero: notar camada mioepitelial marcada (imuno-histoquímica, calponina, 400X); C – padrão adenose símile (HE, 100X); D – padrão adenose símile (HE, 400X); E – esferulose colagenosa (HE, 40X); F – esferulose colagenosa (HE, 400X); G – alteração de células colunares (HE, 400X); H – metaplasia apócrina (HE, 100X); I – papiloma hialinizado (HE, 100X); J – papiloma hialinizado (HE, 400X)

FONTE: Fotos da Professora Orientadora

### 3.3.3.2 PAPILOMAS COM ATIPIA (PAPILOMAS BORDERLINE)

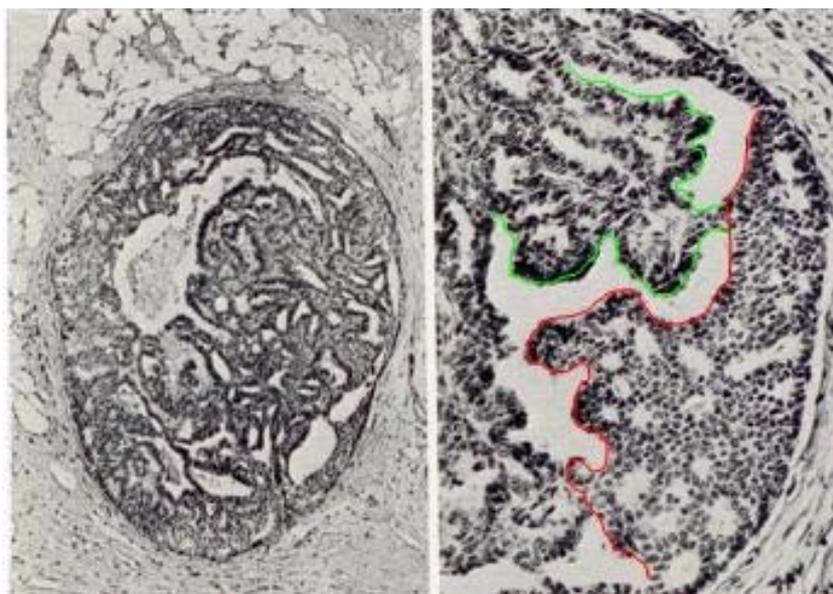
Para se estabelecer um diagnóstico de hiperplasia atípica em papiloma, são utilizados os mesmos critérios para o diagnóstico das lesões proliferativas intraductais, ou seja, a proliferação epitelial deve ser semelhante ao carcinoma ductal *in situ* de baixo grau, mas sem preencher todos os critérios (PAGE; ROGERS, 1992).

Os papilomas *borderline* caracterizam-se por uma proliferação epitelial monótona, uniforme, com formação de pontes "rígidas", arcadas, micropapilas epiteliais ou microlúmens secundários rígidos, redondos ou ovais (padrão cribriforme) e mais regularmente distribuídos, com polarização das células epiteliais em torno dos espaços (pseudo-rosetas) (PAGE; ROGERS, 1992). Em geral, as áreas de atipia têm distribuição focal dentro da lesão papilar e podem se estender em padrão pagetóide ao longo do pregueamento papilar. A camada mioepitelial, em geral, está conservada, porém pode estar atenuada nas áreas de hiperplasia atípica (PUTTI *et al.*, 2005). São mais freqüentes nos papilomas periféricos que nos centrais (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007).

Não há consenso na literatura quanto ao ponto de corte na distinção entre papiloma com atipia e carcinoma ductal *in situ* originado em papiloma. Critérios quantitativos distintos foram propostos por Tavassoli (1999a), Page *et al.* (1996), Simpson *et al.* (1999).

Tavassoli (1999a) tomou como parâmetro, de forma arbitrária, o percentual da área envolvida por proliferação. Assim, classificou a lesão como papiloma com hiperplasia atípica, quando menos de um terço do papiloma mostra área de atipia, e como carcinoma ductal *in situ* originado em papiloma, quando a área de atipia envolve de um terço até menos de 90% da lesão.

Page *et al.* (1996), por sua vez, utilizaram como parâmetro o tamanho absoluto da área atípica, em estudo de caso controle com seguimento das pacientes para avaliação de risco. Consideraram que área de atipia menor ou igual a 3 mm enquadraria a lesão como papiloma atípico e as maiores que 3 mm, como carcinoma ductal *in situ* originado em papiloma (Ilustração 12).



**Ilustração 12 – Lesão papilifera intraductal difícil de ser definida como benigna ou maligna**

LEGENDA: No maior aumento (Figura B) na área central superior encontra-se proliferação celular disposta em duas camadas sobre eixos fibrovasculares; perifericamente, a maior parte da lesão é constituída por carcinoma de padrão cribriforme (região traçada por linha vermelha) A (HE 100X); B (HE 400X)

FONTE: Modificado de Papotti *et al* (1984)

Na prática, medir ou avaliar percentual de áreas atípicas em papiloma é problemático, pois são, muitas vezes, de distribuição multifocal e misturadas a setores de proliferação sem atipia e focos de metaplasia apócrina (ABREU E LIMA, 2005). Talvez, por isso, o grupo de Nottingham (ELLIS *et al.*, 1998) optou por basear-se apenas na qualidade (padrão citológico e arquitetural) da proliferação. MacGrogan e Tavassoli (2003), em trabalho com seguimento por 110 meses, demonstraram que, em papilomas atípicos adequadamente excisados, a ocorrência de hiperplasia ductal atípica no parênquima adjacente teve maior valor preditivo para o risco de carcinoma subsequente, do que a proporção ou tamanho da área atípica dentro do papiloma, na qual essa relação não foi demonstrada.

### 3.3.3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE PAPILOMA INTRADUCTAL E CARCINOMA PAPILAR NÃO INVASIVO

Os critérios para distinção dos carcinomas papilares *in situ* dos papilomas intraductais são praticamente os mesmos descritos há mais de 40 anos

por Kraus e Neubecker (1962) e esse conhecimento é essencial ao anatomopatologista para estabelecer diagnósticos diferenciais fidedignos (Quadro 1).

**Quadro 1 – Critérios histológicos para diferenciação de lesões papilíferas benignas e malignas**

<i>Aspecto histológico</i>	<i>Papiloma</i>	<i>Carcinoma papilífero</i>
Número de tipos celulares	Dois tipos	Um tipo
Núcleos	Normocromáticos	Hipercromáticos
Metaplasia apócrina	Presente	Ausente
Padrão glandular	Complexo	Cribriforme
Ductos adjacentes	Hiperplasia intraductal	Carcinoma intraductal
Adenose esclerosante	Às vezes presente	Geralmente ausente

FONTE: Traduzido de Ibarra (2006), modificado de Kraus e Neubecker (1962)

Os carcinomas papilares não invasivos podem ocorrer na forma localizada, como carcinoma papilar intracístico (CPIC), ou multifocal, envolvendo as unidades ductolobulares, correspondendo ao carcinoma papilar intraductal (carcinoma ductal *in situ* de padrão papilar - CDIS).

O carcinoma papilar intracístico costuma ter localização central, retroareolar, ocorrendo em uma faixa etária mais tardia, em média de 65 anos. Do ponto de vista clínico-radiológico e macroscópico, é indistinguível do papiloma intracístico central, solitário, exceto por tendência a ser de maior tamanho (Rosen, 2001). O padrão micropapilar do carcinoma ductal *in situ* está enquadrado pela Classificação Histológica da Organização Mundial de Saúde (TAVASSOLI; DEVILEE, 2003) no tópico de lesões proliferativas intraductais, como uma das variantes do CDIS e será descrito separadamente.

À microscopia, no carcinoma ductal papilar não invasivo e no CPIC, as papilas têm eixo conjuntivo mais delgado e tendem a mostrar maior complexidade que os papilomas benignos. Há perda total ou quase total da camada das células mioepiteliais, entre as células epiteliais neoplásicas e o eixo fibrovascular, sobretudo nas áreas onde há predomínio do crescimento epitelial atípico (MAC GROGAN, 2005).

A camada de células mioepiteliais é mais bem estudada por imunohistoquímica, com a utilização dos marcadores miosina músculo liso de cadeia pesada (SMM-HC) e p63, considerado como o de maior especificidade para

células mioepiteliais. Os marcadores de actina músculo liso (SMA) e calponina também são sensíveis para células mioepiteliais, todavia menos específicos, pois se expressam em miofibroblastos (actina>calponina>SMM-HC). Esses marcadores podem revelar miofibroblastos da parede dos vasos do eixo fibrovascular, que se situam muito próximos do epitélio neoplásico, acarretando erro de interpretação (JACOBS, 2005; SCHNITT, 2005). Por marcar apenas o núcleo da célula mioepitelial, a imunoexpressão do p63 pode parecer mais descontínua que a dada pelos demais anticorpos que marcam todo o citoplasma (TROXELL *et al.*, 2006).

As células epiteliais neoplásicas que revestem as papilas são, geralmente, uniformes, de baixo grau, e se orientam de forma perpendicular ao eixo fibrovascular, ao contrário da disposição mais ao acaso, presente nos papilomas benignos. O crescimento epitelial é, muitas vezes, preponderante produzindo áreas sólidas, cribriformes, micropapilares ou de células colunares estratificadas (MAC GROGAN, 2005) que são, usualmente, negativas para as citoqueratinas 5/6 (CK 5/6) (TROXELL *et al.*, 2006) e citoqueratina 14 (CK14) (TSE *et al.*, 2007). Os núcleos tendem à hiper Cromasia, em contraste com os núcleos normocromáticos dos papilomas. A metaplasia apócrina em geral está ausente, enquanto é freqüente nos papilomas benignos (MAC GROGAN, 2005).

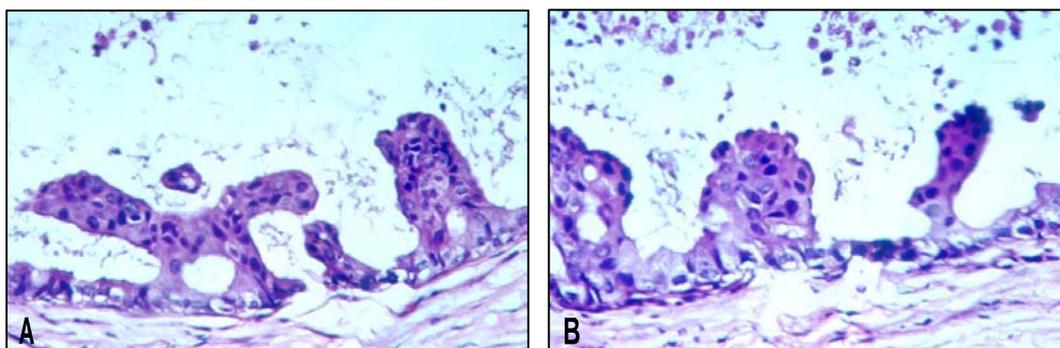
Por vezes, o CPIC apresenta-se como nódulos de limites bem definidos, resultante da proliferação de células neoplásicas em padrão predominantemente sólido (carcinoma ductal *in situ* papilar, sólido). Em meio à proliferação notam-se remanescentes do eixo fibrovascular, ao redor dos quais as células epiteliais se distribuem em paliçada (aspecto em pseudo-rosetas). O diagnóstico diferencial mais importante é com a hiperplasia ductal, florida, sem atipias (JACOBS, 2005). No CDIS papilar sólido, a citologia é mais uniforme, com núcleos redondos ou ovais, de cromatina fina e nucléolos pequenos. Podem se formar ocasionais microlúmens secundários que tendem a ser uniformes e redondos, em padrão assemelhado ao do CDIS cribriforme, ao contrário da distribuição mais irregular e de formato variado (oval, redondo, fendiforme), que ocorre na hiperplasia usual. A produção de muco extracelular pode estar presente (RABBAN *et al.*, 2006). Os marcadores imunohistoquímicos de diferenciação

endócrina (cromogranina, sinaptofisina) geralmente são positivos (MALUF; KOERNER, 1995).

#### 3.3.3.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE PAPILOMA INTRADUCTAL E CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DE PADRÃO ARQUITETURAL MICROPAPILAR

O carcinoma ductal *in situ* de padrão arquitetural micropapilar é uma das variantes arquiteturais do CDIS de baixo grau, na sua maioria, que se associa freqüentemente à extensa lesão *in situ*.

Microscopicamente, caracteriza-se pela formação de pequenos tufos (micropapilas), que se projetam para o lúmen ductal, constituídas pelo epitélio sem ocorrência de eixo fibrovascular. As micropapilas têm configuração bulbosa, com a extremidade luminal arredondada, em geral, mais larga que a base (Ilustração 13). O principal diagnóstico diferencial do CDIS micropapilar é a hiperplasia ginecomastóide (micropapilar), uma alteração proliferativa intraductal análoga à observada na fase florida da ginecomastia masculina (SELLAND *et al.*, 2000; THAM *et al.*, 1989).



**Ilustração 13 – Carcinoma ductal *in situ* de padrão micropapilar. Notar ausência de eixo conjuntivo e aspecto bulboso das papilas.**

LEGENDA: A (HE 100X); B (HE 400X)

FONTE: Fotos da Professora Orientadora

Na hiperplasia ginecomastóide, as micropapilas, que se projetam para o lúmen ductal, possuem extremidades afiladas, pontiagudas, em comparação com o aspecto bulboso, arredondado, daquelas do CDIS micropapilar. As células das extremidades dos tufos são pequenas, de núcleos hiper cromáticos, em comparação com as da base. Por sua vez, no CDIS micropapilar, as células são

uniformes ao longo de toda a papila, com núcleos preponderantes. A hiperplasia ginecomastóide costuma acompanhar-se de alterações de natureza proliferativa benigna, como hiperplasia ductal usual, típica, nos ductos circunvizinhos, enquanto que o CDIS micropapilar associa-se, com freqüência, a outros padrões de CDIS, especialmente o cribriforme (ROSEN, 2001).

### 3.3.3.5 DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO INTRA-OPERATÓRIO DAS LESÕES PAPILÍFERAS

Quando se trata de diagnóstico imediato de lesão papilífera por exame intra-operatório, o anatomopatologista defronta-se com as expectativas do cirurgião, para que possa definir a conduta mais adequada, e a esperança do paciente, em não se submeter a nova cirurgia e não se expor a uma mastectomia desnecessária (YUN *et al.*, 2007).

Muito embora a taxa de diagnóstico correto em exames intra-operatórios por congelação de lesões mamárias varie entre 92,6% e 98%, um erro diagnóstico falso positivo pode acarretar grande prejuízo ao paciente (YUN *et al.*, 2007).

Em virtude de erros diagnósticos de papilomas intraductais benignos, que foram confundidos com carcinoma no exame de congelação intra-operatório acarretando mastectomias desnecessárias, Haangensen *et al.* (1981) adotaram como regra, no Departamento de Patologia Cirúrgica do hospital em que atuavam, que, ao se encontrar uma lesão papilífera, não se tentaria dar um diagnóstico definitivo com base apenas na biópsia de congelação, devendo-se aguardar as secções da peça de parafina para um estudo mais cuidadoso.

O preparo de cortes histológicos e o diagnóstico em exame intra-operatório de congelação satisfatórios, em lesões papilíferas, podem ser complicados em virtude da fragilidade das lesões e da dificuldade de identificação da camada de células mioepiteliais (o congelamento diminui as diferenças tintoriais entre as células epiteliais e mioepiteliais) ou de um foco de carcinoma, que pode ter se desenvolvido dentro de um papiloma (ROSEN, 2001). Por outro

lado, podem coexistir áreas de metaplasia apócrina proeminente com atipias nucleares focais que podem ser de difícil interpretação diagnóstica numa amostra escassa, já que, nesses casos, é importante usar a morfologia da área apócrina normal como ponto de referência para determinar a presença de atipia citológica na proliferação apócrina (O'MALLEY; BANE, 2004; PUTTI *et al.*, 2005).

O retardo no diagnóstico de um carcinoma papilífero não é preocupante porque esse tipo possui um excelente prognóstico, mesmo que seja invasivo e estejam presentes metástases axilares linfonodais. Dessa forma, um retardo relativo no tratamento definitivo não acarretará grandes conseqüências à paciente (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007).

### **3.4 Significado clínico e prognóstico das neoplasias papilares intraductais**

É de fundamental importância o anatomopatologista conhecer o significado clínico e prognóstico das neoplasias papilares intraductais para corretamente aquilatar as decisões terapêuticas às quais seu diagnóstico dará origem, ou seja, deve identificar corretamente o potencial biológico de malignidade da lesão.

#### **3.4.1 Papilomas centrais e periféricos, sem atipia**

Os papilomas intraductais sem atipia e sem alterações significativas dos ductos circundantes são considerados de baixo risco para carcinoma invasivo subsequente, comparável ao das hiperplasias intraductais usuais sem atipia. No entanto é recomendável a excisão completa dessas lesões e avaliação do *corpus mammae* circundante (LEWIS *et al.*, 2005; GUTMAN *et al.*, 2003).

Os papilomas intraductais periféricos, com maior freqüência, se associam à hiperplasia ductal atípica e ao carcinoma *in situ*, no parênquima circundante. Ohuchi *et al.* (1984a) argumentaram que os papilomas periféricos

associam-se a um maior risco, não por serem múltiplos, mas por se originarem nas unidades ducto-lobulares terminais da mama, tal qual a maior parte dos carcinomas. Haagensen *et al.* (1981), em 68 pacientes com papilomas múltiplos, encontraram associação com carcinoma subsequente ou simultâneo em 22 casos (32%). Comparando os papilomas centrais com os periféricos, Lewis *et al.* (2005) referiram aumento significativo do risco relativo nos papilomas periféricos (múltiplos) quando comparados aos centrais (RR = 2,81 contra RR= 1,82, respectivamente). Esse risco aumenta substancialmente quando há atipia nessas lesões, passando a um risco relativo de 8,66 e 4,88, respectivamente para os papilomas periféricos e centrais.

### **3.4.2 Papilomas com atipia**

O risco de desenvolvimento de carcinoma invasivo nos papilomas com atipia não foi suficientemente estudado, nem completamente esclarecido. Page *et al.* (1996) em estudo caso/controle, no qual avaliaram a presença de hiperplasia típica e atípica dentro dos papilomas, encontraram um risco relativo de 0,78 naqueles associados à hiperplasia sem atipia (risco análogo ao encontrado nas hiperplasias intraductais usuais). Todavia, nos casos associados com hiperplasia atípica, o risco relativo de desenvolvimento de carcinoma invasivo foi de 7,5, maior que o de hiperplasia ductal atípica não relacionada às lesões papilares. Se a atipia, dentro do papiloma, associava-se à hiperplasia ductal atípica no parênquima adjacente, esse risco aumentava para 15,8. Observaram ainda que esse risco relativo de desenvolvimento de carcinoma invasivo referia-se a carcinoma ipsilateral e no mesmo quadrante envolvido. Assim os papilomas com atipia parecem representar lesões precursoras ao invés de marcadores de risco aumentado, generalizado, de câncer mamário (JACOBS *et al.*, 2002). Esses dados argumentam em favor da excisão dessas lesões com avaliação de margens e exame histopatológico dos ductos adjacentes.

Recentemente, um grupo da *Mayo Clinic*, observou nos papilomas atípicos múltiplos um risco de câncer similar ou maior que o da hiperplasia ductal e lobular atípicas (risco relativo de 8,66) (LEWIS *et al.*, 2005).

### **3.4.3 Carcinomas papilares não invasivos**

Vários relatos descrevem um excelente prognóstico para essas lesões, que não requerem dissecação axilar e, em geral, são tratadas com cirurgia conservadora (COLLINS *et al.*, 2006).

A indicação de radioterapia permanece controversa, sobretudo, no CPIC (MAC GROGAN, 2005). A avaliação prognóstica ou preditiva baseia-se nos mesmos parâmetros histopatológicos e imuno-histoquímicos utilizados para avaliação do CDIS: grau nuclear, necrose, tamanho do tumor, *status* das margens, estado dos receptores estrogênicos e progestogênicos, da expansão de membrana para a proteína HER-2/neu e dos marcadores Ki-67 e p53 (COLLINS *et al.*, 2006).

## **3.5 Aspectos histopatológicos que podem gerar dificuldade no diagnóstico**

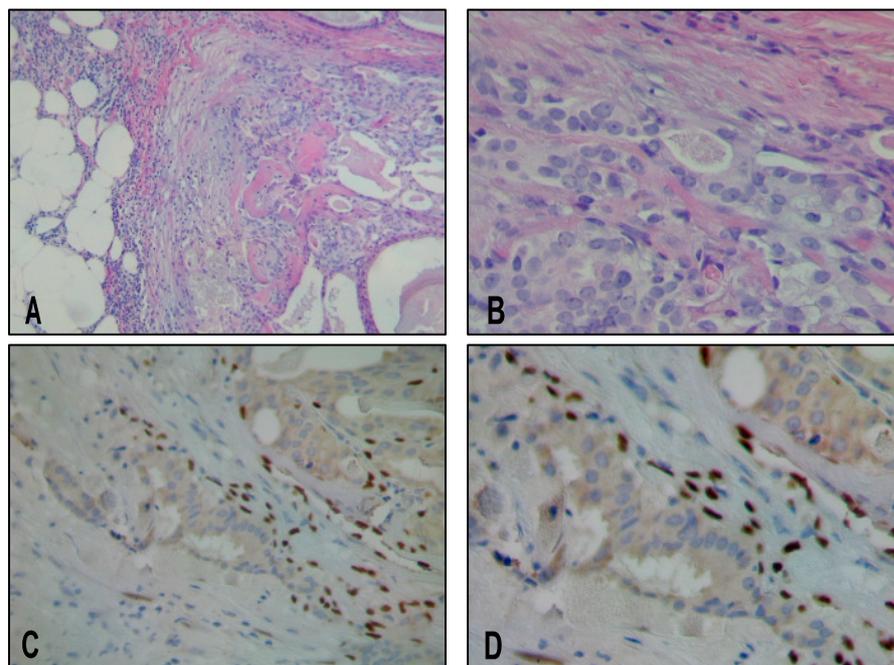
### **3.5.1 Zonas de esclerose central ou periférica em papiloma com seqüestração de elementos epiteliais**

As zonas de esclerose central ou periférica em papiloma podem ser extensas e podem levar ao aprisionamento de epitélio ductal, resultando em um padrão que pode ser confundido com carcinoma invasor (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007).

O exame mamográfico é importante porque os papilomas costumam ser lesões bem circunscritas, nodulares ou intracísticas, diferindo do aspecto irregular, espiculado dos carcinomas invasivos. A localização central também sugere

papiloma, pois os papilomas com acentuada esclerose são geralmente formados em ductos segmentares ou lactíferos principais, retroareolares (ROSEN, 2001).

O aspecto citológico é benigno e usualmente podem ser encontradas células mioepiteliais de permeio aos elementos epiteliais envolvidos pela fibrose (Ilustração 14).



**Ilustração 14 – Aprisionamento de elementos epiteliais em meio a área fibroesclerótica de papiloma, simulando invasão**

LEGENDA: A (HE 100X); B (HE 400X); C, D (p63, 400X) notar células mioepiteliais expressas pela positividade nuclear para o p63, excluindo invasão

FONTE: Fotos da Professora Orientadora

Na avaliação de casos de carcinomas papilares intracísticos enviados em consulta, o grupo da Vanderbilt (CALHOUN *et al.*, 2005) observaram ter sido mais comum o erro de interpretação de áreas de pseudo-invasão estromal, que o encontro de microinvasão verdadeira.

### **3.5.2 Áreas de hiperplasia usual, típica, florida, dentro do papiloma**

Esses setores podem ser diagnosticados erroneamente como papiloma com atipia ou carcinoma papilar *in situ* sólido ou cribriforme. Nessas

áreas, a camada mioepitelial pode estar focalmente desaparecida ou atenuada pela compressão (ABREU E LIMA, 2005). A decisão diagnóstica deve se basear no aspecto citológico e arquitetural da proliferação, ou seja, devem ser encontrados padrões arquiteturais análogos aos vistos na hiperplasia ductal usual, típica: em "corrente", "redemoinhos", superposição celular, membranas celulares inconspícuas, lúmens secundários irregulares (ovais ou fendiformes), dispostos ao acaso, e população celular heterogênea sendo comum a coexistência de metaplasia apócrina (PAGE; ROGERS, 1992).

O exame imuno-histoquímico, com anticorpos anti-citoqueratinas de tipo basal e de alto peso molecular (CK5/6, CK14, 34BE12), é útil para exclusão de atipia ou carcinoma *in situ*. As áreas de hiperplasia usual costumam expressar forte imunomarcação para a CK5/6, CK14, 34BE12, em contraste com ausência ou fraca positividade, nas hiperplasias atípicas e no carcinoma *in situ*, sobretudo com a CK5/6 e a CK14 (OTTERBACH *et al.*, 2000; RABBAN *et al.*, 2006; TAN *et al.*, 2005).

### **3.5.3 Áreas de hiperplasia atípica**

De padrão cribriforme ou sólido, compatíveis com cancerização em papiloma, podem simular carcinoma invasivo cribriforme ou sólido, quando áreas representativas do papiloma não estão presentes nos fragmentos de *core biopsy*. Nesse caso a excisão cirúrgica é primordial. Alguns autores consideram que o diagnóstico de papiloma com hiperplasia atípica em *core biopsy* deve ser seguido de excisão cirúrgica, porque o risco estimado de carcinoma *in situ* ou invasivo foi 7,5 vezes maior que o do papiloma sem atipia (PAGE *et al.*, 1996).

Em muitos serviços de mastologia, opta-se por excisão cirúrgica, mesmo quando os achados da *core biopsy* são benignos, devido à possibilidade de heterogeneidade intralesional e do risco de malignidade concorrente ou subsequente, porque o espécime de *core biopsy* pode não ser representativo da área mais preocupante da lesão papilífera (JACOBS *et al.*, 2002). Um estudo prévio demonstrou que a área de hiperplasia atípica entre os papilomas

analisados ocupava menos de 25% da lesão e a presença de hiperplasia atípica no tecido mamário adjacente em 63% dos casos, onde havia associação de papiloma com hiperplasia atípica. Estes achados provam que uma amostra não representativa da lesão pode resultar em subdiagnóstico tanto da lesão papilífera bem como do *status* do tecido mamário circunvizinho (PAGE *et al.*, 1996).

A utilização da imuno-histoquímica também tem contribuído para a melhor acurácia do diagnóstico. Shah *et al.* (2005), usando imuno-histoquímica para estudo da camada mioepitelial (calponina, p63) e CK 5/6 em lesões papilares, em material de *core biopsy*, obtiveram maior concordância na classificação das lesões papilares (93%), em contraste com os casos nos quais foram utilizadas apenas as preparações de rotina (48%).

#### **3.5.4 Metaplasia apócrina atípica**

A alteração apócrina é vista em um amplo espectro de lesões ocorrendo desde cistos microscópicos a carcinoma apócrino invasor (O'MALLEY; BANE, 2004). O epitélio apócrino típico exibe células cuboidais a colunares, altas, com citoplasma eosinofílico, com fina granulação, núcleos moderados a grandes, vesiculares, com ocasional nucléolo avermelhado proeminente e presença esporádica de decapitação apical citoplasmática. É comum sua ocorrência em papilomas. Às vezes, a maior parte ou todo o epitélio é do tipo apócrino (ROSEN, 2001; TAVASSOLI, 1999a), podendo estar associado com atipia celular focal (PUTTI *et al.*, 2005).

A atipia citológica em uma lesão proliferativa apócrina tem sido definida por vários grupos como um aumento de cerca de três vezes do volume nuclear, com um aumento associado do nucléolo. A presença de múltiplos pequenos nucléolos em células apócrinas que mostram variabilidade de tamanho nuclear também são consideradas atípicas (O'MALLEY; BANE, 2004). Vale salientar que a distribuição das células atípicas dentro da metaplasia apócrina atípica não ocorre de maneira homogênea (ROSEN, 2001). Essas células usualmente não exibem a cromatina grosseira e demonstram membranas

nucleares regulares em contraste com as células malignas do carcinoma apócrino (O'MALLEY; BANE, 2004). As células do carcinoma apócrino ainda exibem núcleos maiores quando comparadas aos da metaplasia apócrina benigna com atipias (ZAGORIANAKOU *et al.*, 2006). Uma proliferação apócrina atípica, extensa, dominante com comprometimento de ductos parenquimatosos adjacentes ao papiloma, pode levantar a suspeita de carcinoma intraductal apócrino (MULLIGAN; O'MALLEY, 2007; PUTTI *et al.*, 2005). Faltam ainda critérios para definir lesões apócrinas atípicas fronteiriças (*borderline*) para carcinoma intraductal apócrino em virtude da ausência de estudos clínicos e de seguimento de longa data (O'MALLEY; BANE, 2004). O critério de extensão de 2 mm foi usado para separar lesões proliferativas apócrinas benignas que mostram atipia e padrão arquitetural cribiforme do carcinoma intraductal apócrino (TAVASSOLI; NORRIS, 1994). A presença de necrose tem sido útil em distinguir lesões apócrinas benignas com atipias do carcinoma intraductal apócrino, muito embora a presença de necrose não seja um pré-requisito para o diagnóstico de carcinoma intraductal apócrino (O'MALLEY; BANE, 2004).

Numerosas pesquisas apontam que as alterações apócrinas observadas nas lesões epiteliais proliferativas mamárias, incluindo as hiperplasias papilíferas, principalmente as de morfologia complexa (estratificação celular e formação de arcadas) e a adenose possam ser precursoras de transformação maligna, particularmente se a metaplasia apócrina presente esteja associada a atipias (ROSEN, 2001; ZAGORIANAKOU *et al.*, 2006).

O achado de várias alterações moleculares em lesões apócrinas proliferativas benignas apoiam a teoria de que essas lesões são de origem clonal e não metaplásica, resultantes de acúmulos de aberrações genéticas, refletindo assim uma instabilidade do epitélio mamário, criando um ambiente favorável a alterações oncogênicas adicionais (ZAGORIANAKOU *et al.*, 2006).

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 *Tipo de estudo***

O estudo realizado foi do tipo retrospectivo, descritivo.

### **4.2 *Local de estudo***

O estudo foi realizado no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer da Paraíba – Fundação Napoleão Laureano, situado na cidade de João Pessoa, Paraíba, que é referência estadual para diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer.

Os exames imuno-histoquímicos foram realizados no Laboratório Imunopat, Recife, Pernambuco.

### **4.3 *População do estudo***

A população de estudo consistiu de cortes histológicos de biópsia mamária excisional e respectivos laudos de exame anatomopatológico que constavam do arquivo do Departamento de Patologia do Hospital de Câncer da Paraíba – Fundação Napoleão Laureano, referentes ao período de Dezembro de 2000 a Dezembro de 2006.

### **4.4 *Amostra***

A amostra foi do tipo não probabilístico, por conveniência, por se tratar de serviço de referência estadual para diagnóstico e tratamento de câncer

de mama, incluindo todos os exames anatomopatológicos que obedeceram aos critérios de inclusão.

#### **4.4.1 Critérios de inclusão para seleção da amostra**

Foram adotados como critérios de inclusão:

- ❖ Realização do exame anatomopatológico no período de Dezembro de 2000 a Dezembro de 2006, no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer da Paraíba;
- ❖ Presença de diagnóstico de papiloma, independente de qualquer classificação, constante do laudo do exame anatomopatológico;
- ❖ Referência de ter sido o material obtido por biópsia excisional por setorectomia mamária;
- ❖ Ausência de relato de carcinoma invasor no laudo do exame anatomopatológico;
- ❖ Referência de clivagem completa e inclusão total em bloco de parafina do material obtido por biópsia excisional de mama;
- ❖ O exame macroscópico de material de biópsia excisional ter sido realizado pelo próprio pesquisador, à época do diagnóstico anatomopatológico da lesão;
- ❖ Existência dos blocos de parafina contendo material de biópsia excisional dos casos, no arquivo do Departamento de Patologia do Hospital de Câncer da Paraíba;
- ❖ Registro no prontuário da paciente de idade, topografia da lesão mamária e resultado de no mínimo um exame de imagem anterior à setorectomia.

Não foi necessário o estabelecimento de critérios de exclusão no presente estudo.

#### **4.4.2 Tamanho da amostra**

A amostra consistiu em 63 laudos de exames anatomopatológicos de 54 pacientes do sexo feminino, com idade média de  $50,87 \pm 11,34$  anos, variando entre 23 e 83 anos, firmados com base em 418 lâminas e de 930 cortes histológicos de material de biópsia excisional.

Não foram incluídos na amostra quatro casos devido à referência de carcinoma invasor no laudo do exame anatomopatológico.

### **4.5 Materiais e Métodos**

#### **4.5.1 Coleta de dados**

Para a coleta de dados clínicos, macroscópicos, citológicos e histológicos, foi criada ficha padronizada, na qual se anotaram os dados durante as consultas aos prontuários e a análise histológica dos casos (Apêndice A).

Por meio da revisão do arquivo de rascunhos de macroscopia e de controle de blocos, certificou-se que todos os espécimes das setorectomia foram totalmente incluídos.

#### **4.5.2 Revisão das preparações histológicas**

Para firmar diagnóstico anatomopatológico de confirmação de papiloma das 54 pacientes, as lâminas de material de biópsia excisional, assim como as lâminas de descarga papilar, quando existentes, foram observadas pelo pesquisador, por meio de microscopia óptica. As preparações histológicas

revisadas constituíram um total de 418 lâminas contendo 930 cortes histológicos de material de biópsia excisional.

Quando os cortes histológicos não estavam em boas condições para avaliação histopatológica foram feitos recortes e novas colorações por hematoxilina-eosina. Os casos de maior complexidade foram revisados em conjunto com a Professora Orientadora. Nos casos em que havia carcinoma *in situ* associado, foi realizado estudo imuno-histoquímico, com posterior reavaliação.

#### **4.5.3 Estudo imuno-histoquímico**

Foi realizado estudo imuno-histoquímico em sete de um total de oito casos de carcinoma (seis de carcinoma associado a papiloma e um de carcinoma intraductal no tecido adjacente ao papiloma), os quais tinham componente apócrino ou apócrino-simile na proliferação epitelial atípica. O objetivo foi a análise da camada de células mioepiteliais e confirmação do provável padrão apócrino da neoplasia.

Para essa avaliação, foi escolhido o bloco mais representativo de cada uma das lesões. As reações foram efetuadas em laboratório privado de Patologia (Imunopat, Recife). A análise da camada mioepitelial foi feita, em conjunto, pelo autor e a professora orientadora. O estudo das áreas atípicas de padrão apócrino foi executado pelo autor, com aferição expressa, sob forma de percentual de células coradas nas áreas de carcinoma.

Em um caso a imuno-histoquímica não foi possível por não existir material suficiente no bloco de parafina; em outro, obtiveram-se cortes histológicos suficientes para estudo da camada mioepitelial, mas não houve tecido remanescente para análise das áreas apócrino-simile, portanto, o exame foi efetivado em sete casos para detecção da camada mioepitelial e em seis, para aferição do fenótipo apócrino.

#### 4.5.3.1 MARCADORES PARA O ESTUDO DA CAMADA MIOEPITELIAL

- Calponina: foi utilizado o marcador de clone GALP (marca DAKO®).

A calponina é um polipetídeo de 34 kD, responsável pela modulação da atividade da actinmiosina adenosina trifosfatase (ATPase) no aparelho contrátil do músculo liso. É considerada um marcador muito sensível para detecção da camada de células mioepiteliais e de boa especificidade, corando o citoplasma das células mioepiteliais. Todavia se expressa também em miofibroblastos estromais e em músculo liso da parede vascular, motivo pelo qual, em geral, é usada em associação com marcadores mais específicos como o p63. Utilizou-se um caso de papiloma previamente testado como controle externo da reação.

- p63: foi utilizado o marcador de clone 4A4 (marca DAKO®)

O p63 é um homólogo da proteína do gene supressor tumoral p53, que mostra alta sensibilidade e excelente especificidade para a detecção de células mioepiteliais, não se expressando em miofibroblastos ou camada muscular de parede vascular. Por corar o núcleo da célula mioepitelial, a sua imunoexpressão tem um aspecto descontínuo. Utilizamos para controle externo da reação caso de hiperplasia benigna da próstata, previamente testado.

#### 4.5.3.2 MARCADORES PARA AFERIÇÃO DO FENÓTIPO APÓCRINO

- GCDFP - 15 – Empregou-se o marcador de clone 23A3 (marca *Cell Marque*®).

A fração 15 da proteína do fluido da doença cística macroscópica da mama (GCDFP-15; *gross cystic disease fluid protein fraction 15*) é encontrada de forma abundante no fluido de cistos mamários

e também em qualquer tipo celular de padrão apócrino. Assim, também está expressa em glândulas salivares, glândulas lacrimais, glândulas brônquicas, glândulas apócrinas e sudoríporas, também na doença de Paget da pele e vulva e ainda na próstata (DABBS, 2006; VIAVACA et al., 1997; ZAGORIANAKOU *et al.*, 2006). Esse anticorpo tem alta especificidade (95%) e sensibilidade (74%) para o carcinoma da mama e por isso é usualmente utilizado na investigação de sítio primário de neoplasia metastática sempre que uma origem mamária é suspeitada. É um excelente marcador para fenótipo apócrino (ZAGORIANAKOU *et al.*, 2006). O controle externo utilizado foi caso de carcinoma apócrino da mama previamente testado.

- Receptor de andrógeno: foi utilizado o marcador, clone AR441 (marca *Neomarkers*<sup>®</sup>).

Estudos imuno-histoquímicos de lesões mamárias, tanto benignas quanto malignas, com diferenciação apócrina têm demonstrado que essas células mostram imunomarcção nuclear para receptor de andrógeno, sendo negativas para receptor de estrógeno e de progesterona (GATALICA, 1997; SELIM *et al.*, 1999). O controle externo utilizado foi caso de hiperplasia benigna da próstata, previamente testado.

#### **4.5.4 Variáveis estudadas**

As variáveis foram divididas em: clínicas, macroscópicas e histopatológicas.

As variáveis clínicas incluíram:

- ❖ Faixa etária da paciente, categorizada em intervalos de 10 anos;
- ❖ Topografia e lateralidade da lesão, categorizada segundo quadrantes mamários e lateralidade da mama acometida;

- ❖ Características de descarga papilar relativas à presença e aspecto macroscópico;
- ❖ Características de tumor quanto à palpabilidade e aspecto ao exame de imagem (mamografia ou ultra-sonografia). A categorização foi feita empregando a classificação do Colégio Americano de Radiologia por meio do *breast imaging reporting and data system* (BI-RADS®) (Quadro 2).

**Quadro 2 – Categorias BI-RADS®**

Categoria	Avaliação	Risco de câncer (%)
0	necessita investigação adicional através de incidências complementares ou ultra-sonografia, e comparação com exames anteriores	-
1	Lesão negativa para malignidade	0,05
2	Achados benignos	0,05
3	Lesão provavelmente benigna	< 2
4	Lesão suspeita de malignidade	> 20
5	Lesão altamente suspeita de malignidade	> 75
6	Diagnóstico de câncer comprovado histologicamente	100

FONTE: Adaptado de Quadros (2003)

- ❖ Presença de alterações de papila mamária;
- ❖ História familiar de câncer;
- ❖ História de biópsia mamária prévia, segundo resultado;
- ❖ História de recidiva de papiloma.

As variáveis macroscópicas incluíram:

- ❖ Número de fragmentos de biópsia enviados para exame anatomopatológico;
- ❖ Dimensões da peça cirúrgica.

As variáveis histopatológicas dos papilomas incluíram: classificação, padrão citoarquitetural e tipo de lesões em tecido perilesional.

Para análise dos diferentes padrões morfológicos que o papiloma pode adquirir durante seu trajeto ao longo dos ductos foram utilizados critérios histológicos específicos de acordo com a literatura. Cada padrão morfológico que fazia parte da lesão papilomatosa foi especificado como percentual do volume do

papiloma. Tomando por base a literatura consultada, admitiram-se, no presente trabalho os seguintes padrões:

- ❖ padrão papilar clássico - caracteriza-se pela presença de eixos fibrovasculares revestidos por camada ou camadas de células epiteliais cilíndricas ou cúbicas, com uma camada de células mioepiteliais entre o epitélio e a membrana basal. O mioepitélio pode estar atenuado em algumas áreas. O ducto envolvido freqüentemente encontra-se distendido (IBARRA, 2006).
  
- ❖ -hiperplasia epitelial típica com formação de lúmens secundários - a proliferação epitelial é expressa por população celular heterogênea em proporções variadas, constituída de células epiteliais ou mioepiteliais, podendo ocupar apenas a área focal do ducto ou toda sua circunferência preenchendo-o, total ou parcialmente. Pode se limitar a foco único ou constituir múltiplos focos (Ilustração 9).

O citoplasma é anfófilico ou francamente eosinofílico, homogêneo, de bordos mal definidos dando a aparência sincicial às células. O volume citoplasmático, em geral, está diminuído em relação às células ductais normais, levando ao aumento da relação núcleo-citoplasmática por aumento relativo dos núcleos.

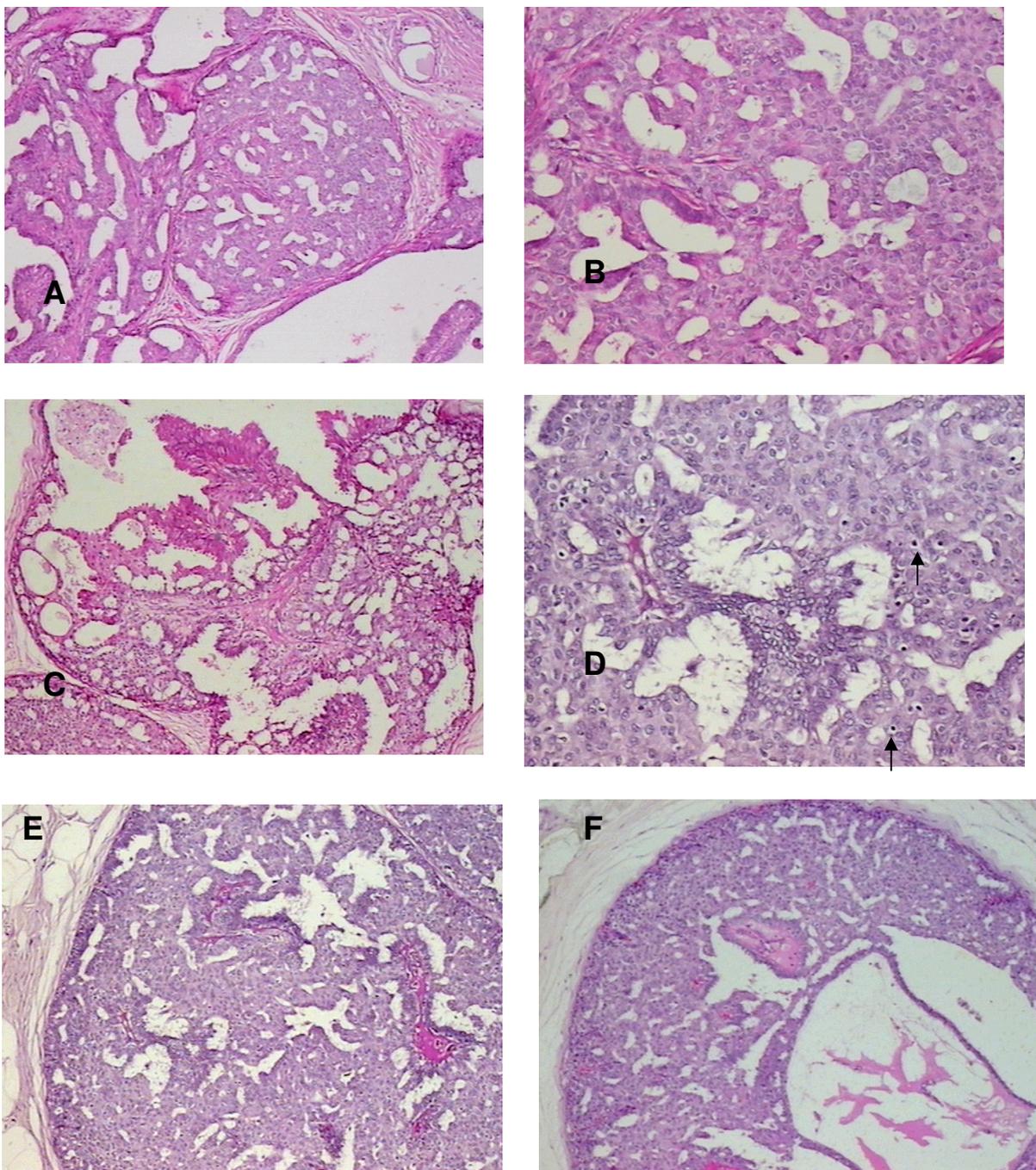
Os núcleos são de forma variada, redondos, ovais, alongados ou, ainda, reniformes, dependendo do plano de secção. Ocupam espaços desiguais, resultando em áreas de aparente superpopulação celular, nas quais os núcleos parecem se amontoar uns sobre os outros. A membrana nuclear é delicada e a cromatina está uniformemente distribuída. Os nucléolos são inconspícuos, exceto na vigência de metaplasia apócrina.

As mitoses são raras e de configuração dentro dos limites normais. Quando a hiperplasia é discreta, a proliferação ocorre como crescimento simples, dando às células uma conformação pavimentar ou micropapilar. À medida que aumenta o grau de hiperplasia, há tendência à formação de cordões celulares que inter cruzam os lúmens, configurando pontes e resultando em fenestrações e lúmens secundários, dispostos ao acaso, os

quais tendem a ser mais numerosos na periferia que centralmente e são de formato variado, ovóide, em crescente, irregular, serpiginoso, raramente redondos, como vistos no padrão cribiforme do carcinoma intraductal (Ilustração 15).

As células que limitam tais lúmens secundários são distribuídas ao acaso, ao contrário da forma polarizada com que se dispõem ao redor dos lúmens no carcinoma. Os espaços formados são, em geral, vazios, embora ocasionalmente contenham resquícios de secreção, histiócitos (Ilustração 16) ou linfócitos. Em geral, na periferia dos ductos persiste epitélio ductal cubóide ou colunar, com núcleos regularmente orientados (PAGE et al., 1992).

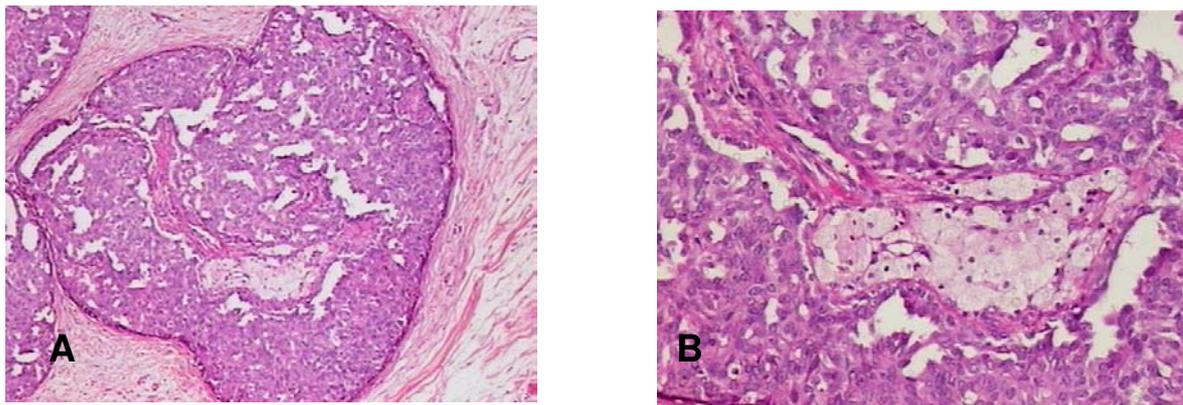
A camada mioepitelial frequentemente é discernível, mas sua presença não é útil para o diagnóstico diferencial com carcinoma intraductal, pois pode persistir nessa condição (ABREU E LIMA, 2005).



**Ilustração 15 – Papiloma com área de hiperplasia intraductal típica com formação de lumens secundários**

LEGENDA: A, B e C - (HE 100X, HE 400X e HE 100X). D – Notar presença acentuada de células mioepiteliais de permeio (seta de cor preta) (HE 400X). E e F – Notar presença de eixos fibrovasculares em meio à proliferação epitelial (HE 100X).

FONTE: Fotos do Autor



**Ilustração 16 – Presença de histiócitos xantomatosos dentro de eixos fibrovasculares**

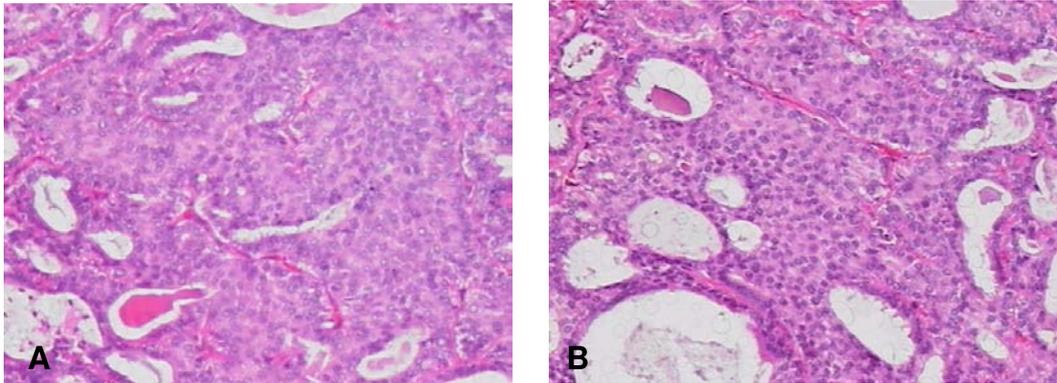
LEGENDA: A (HE 100X); B (HE 400X)

FONTE: Fotos do Autor

- ❖ hiperplasia epitelial típica com formação de lúmens secundários com metaplasia apócrina típica - O epitélio da hiperplasia ductal sem atipias pode apresentar metaplasia apócrina caracterizada por células ductais com citoplasmas abundantes, eosinofílicos e granulares, núcleos redondos, vesiculosos, redondos, basal ou centralmente localizados, freqüentemente possuindo um nucléolo proeminente e usualmente com protusão apical secretória do citoplasma para o lúmen (PUTTI et al., 2005).
- ❖ -hiperplasia epitelial típica com formação de lúmens secundários com padrão apócrino símile – caracteriza-se por alterações epiteliais na hiperplasia epitelial típica, intermediárias entre células ductais e células apócrinas, nas quais um ou outro padrão clássico de alteração apócrina não está presente. As células podem se dispor no mesmo formato poligonal da metaplasia apócrina, com citoplasmas amplos, bem delimitados, contudo sem a mesma eosinofilia e granulação citoplasmática, apresentando núcleos redondos, menores, e nucléolos menos evidentes (RAJU; VERTES, 1996).
- ❖ hiperplasia epitelial típica com formação de lúmens secundários com metaplasia apócrina atípica - identificada pela presença de ductos ocupados pelo papiloma, exibindo proliferação epitelial metaplásica apócrina em tufos, formando arcadas cribriformes com lúmens irregulares. A metaplasia apócrina atípica caracteriza-se por revestimento epitelial

apócrino, exibindo presença de células com núcleos muito aumentados de volume (cerca de três vezes) e nucléolos proeminentes. Estas células estão dispostas de maneira irregular em meio ao epitélio apócrino usual (O'MALLEY; BANE, 2004).

- ❖ hiperplasia epitelial típica de padrão sólido - Quando se observa presença de proliferação expansiva celular intraductal, de padrão sólido, com obstrução completa dos ductos ou fazendo parte da lesão papilífera, sendo constituída por uma população celular heterogênea, com uma mistura de células epiteliais e mioepiteliais. Por vezes, o componente epitelial torna-se predominante atenuando, por compressão, a camada mioepitelial, todavia o padrão clássico de hiperplasia típica está preservado. A ausência de atipias nucleares, com cromatina fina e bem distribuída, associada a variedade da aparência nuclear (redonda, oval, fusiforme ou reniforme), com membranas inconspícuas e distribuição irregular, podendo, por vezes, haver áreas de desorganização, sobreposição e formação de redemoinhos, classificam a hiperplasia como típica (PAGE et al., 1987).
- ❖ hiperplasia epitelial atípica de padrão apócrino símile sólida – caracterizada quando ocorre no papiloma uma área de proliferação expansiva celular, ocupando cerca de um terço de sua extensão, constituída por células regularmente distribuídas com citoplasma poligonal, bem delimitado, discretamente granular e eosinofílico, claro, e núcleos redondos, uniformes, monótonos, com nucléolos centrais pouco evidentes. Não se observam presença de células mioepiteliais de permeio (Ilustração 17) (RAJU, VERTES, 1996).

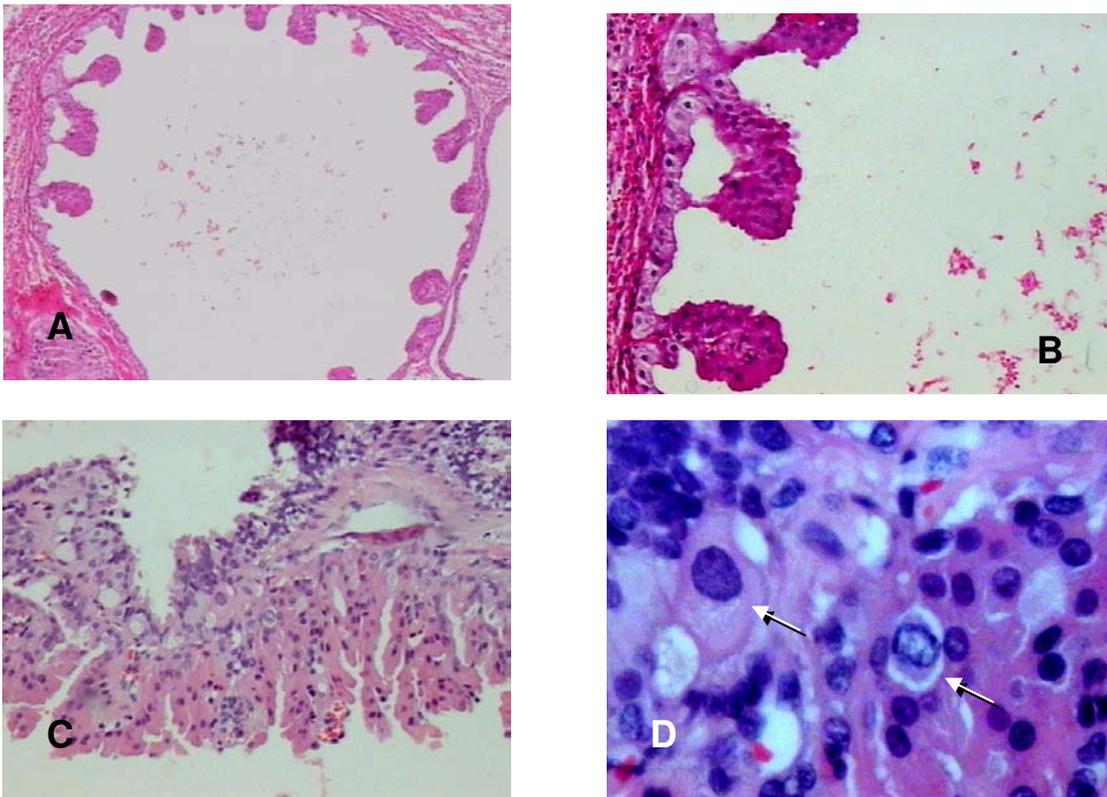


**Ilustração 17 – Hiperplasia epitelial atípica de padrão apócrino símile sólida dentro de um papiloma**

LEGENDA: A (HE 400X); B (HE 400X)

FONTE: Fotos do Autor

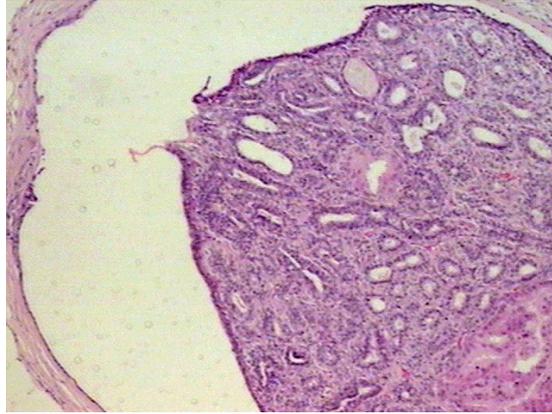
- ❖ hiperplasia epitelial leve com metaplasia apócrina típica - Quando a hiperplasia epitelial não ultrapassa a espessura de três camadas e se associada a metaplasia apócrina de padrão habitual (PUTTI et al., 2005).
- ❖ hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina típica - o epitélio apócrino estratificado que reveste os eixos papilíferos e composto por células com núcleos uniformes, regularmente espaçados, geralmente equidistantes da membrana basal (Ilustração 18 A e B) (ROSEN, 2001).
- ❖ hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina atípica - Quando o revestimento epitelial apócrino estratificado, que reveste os eixos papilíferos, exhibe atipias celulares com áreas focais de distribuição (Ilustração 18 C e D) (O'MALLEY; BANE, 2004; ROSEN, 2001).



**Ilustração 18 – Hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina**

LEGENDA: A e B - Hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina típica (HE 100X e HE 400X); C - Hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina atípica (HE 100X); D – Hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia em presença de células apócrinas atípicas isoladas (setas em cor branca) (HE 1000X)  
 FONTE: Fotos do Autor

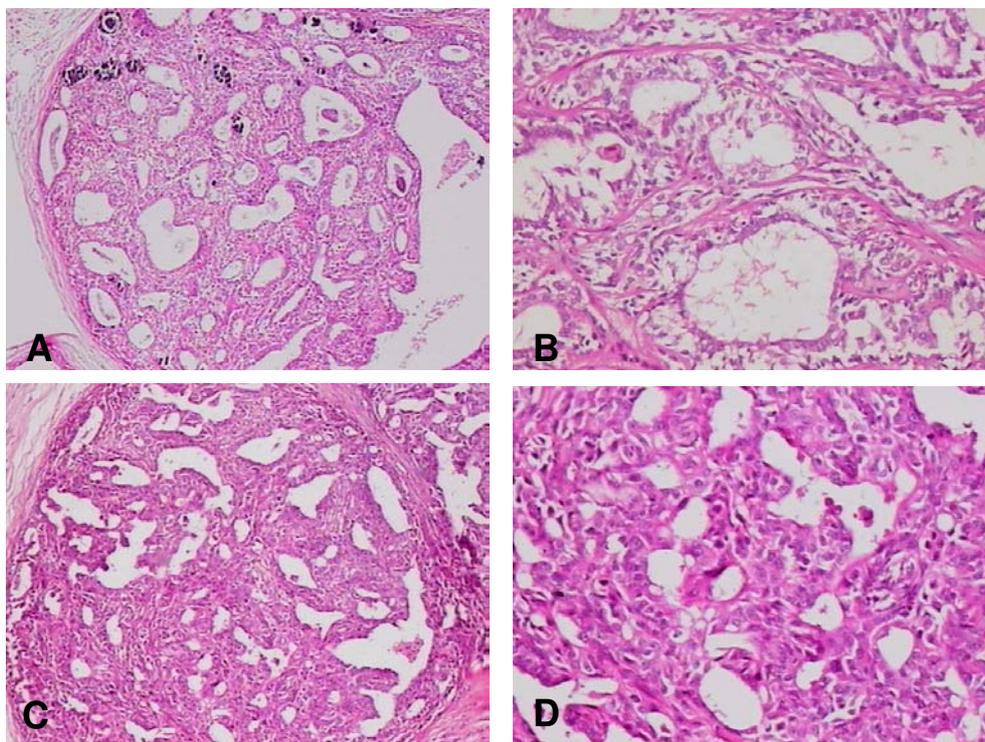
- ❖ hiperplasia epitelial típica micropapilífera sem eixo conjuntivo - representa parte do espectro das hiperplasias epiteliais intraductais moderadas, correspondendo a projeções de micropapilas para o lúmen ductal, possuindo extremidades afiladas e pontiagudas em padrão ginecomastóide (ABREU E LIMA et al., 2005).
- ❖ adenose símile - Padrão morfológico caracterizado quando o papiloma exhibe áreas de acentuada proliferação ductular típica (revestidos por uma camada epitelial e outra de mioepitélio), em meio ao estroma fibrovascular, podendo obliterar todo o espaço do lúmen ductal e haver áreas focais de crescimento papilífero (Ilustração 19) (ROSEN, 2001).



**Ilustração 19 – Papiloma com padrão de adenose símile (HE 100X)**

FONTE: Foto do Autor

- ❖ adenose símile com metaplasia apócrina atípica - Padrão morfológico da adenose símile, associada a áreas de metaplasia apócrina atípica ductular (O'MALLEY; BANE, 2004).
- ❖ adenomioepitelioma símile - Padrão similar ao da adenose, diferenciando-se apenas pela acentuada hiperplasia mioepitelial em torno dos ductos (Ilustração 20) (TAVASSOLI, 1999a).



**Ilustração 20 – Adenomioepitelioma símile**

LEGENDA: A e B – Observar acentuada hiperplasia mioepitelial em torno dos ductos (HE 100X e HE 400X);

C e D – Mesmo tipo de lesão, malignizada, com perda das células mioepiteliais (HE 100X e HE 400X)

FONTE: Foto do Autor

- ❖ carcinoma intraductal de padrão papilífero com ou sem áreas cribriformes – representado por carcinoma intraductal com revestimento epitelial de padrão apócrino, com células grandes, citoplasma abundante, acidofílico, granular, núcleos redondos a ovalados, aumentados de volume, pleomórficos, com membrana nuclear de contorno irregular, cromatina irregular, freqüentemente condensada em torno da membrana nuclear, com aspecto vacuolar; macronúcleolos eosinofílicos, excêntricos, por vezes múltiplos, presença de figuras atípicas de mitose e corpos apoptóticos. Dito revestimento epitelial apócrino, organiza-se em padrões papilíferos complexos ou com formação de arcos regulares e uniformes, com escasso estroma fibrovascular interveniente, podendo esses padrões estarem associados ou não (O'MALLEY, BANE, 2004; TAVASSOLI, 1999a; ZAGORIANAKOU et al., 2006).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 *Características clínico-patológicas das 54 pacientes*

Dentre as 54 pacientes cujas biópsias integraram o estudo, a idade variou entre 23 a 83 anos, com média de  $50,9 \pm 11,3$  anos.

Em relação à bilateralidade simultânea, houve 2 (3,7%) casos de papilomas centrais e 1 (1,8%) de papiloma periférico. Observaram-se ainda 2 (3,7%) pacientes com papiloma periférico ipsilateral.

No período do estudo (2000 a 2006), foi identificada recidiva de papiloma em 4 (7,4%) casos. Em dois deles, o tipo de papiloma referido no prontuário coincidiu com o da recidiva, ou seja, os dois casos eram periféricos, informação que foi valorizada, embora não se tenham reanalisado as lâminas histológicas com as quais o diagnóstico inicial foi firmado. Uma paciente apresentou duas recidivas, que integraram os casos do presente estudo, de papiloma central, coincidente com o tipo de papiloma inicial referido no prontuário e outra apresentou quatro recidivas, todas analisadas no presente estudo, do tipo central, também coincidente com o papiloma inicial.

Em relação à associação de história familiar de câncer em parentes de primeiro ou segundo grau e do tipo de papiloma apresentado observou-se que 4 (7,4%) pacientes com papilomas centrais e 4 (7,4%) com papilomas periféricos apresentavam antecedentes familiares de carcinoma mamário. Dentre as pacientes com papiloma periférico, uma paciente apresentava história de carcinoma papilífero em mama contralateral, há nove anos, e história familiar de carcinoma mamário em tia (Tabela 1).

**Tabela 1 – Distribuição de pacientes com história familiar de câncer de mama, segundo tipo de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

<i>Grau de parentesco de história de câncer de mama</i>	<i>Tipo de papiloma</i>		<i>Total</i>
	central	periférico	
Avó	1	-	1
Irmã	-	1	1
Mãe	1	-	1
Duas primas	-	1	1
Prima e sobrinha	1	-	1
Sobrinha	-	1	1
Tia	1	1	2
Total	4	4	8

## **5.2 Características topográficas dos 63 papilomas**

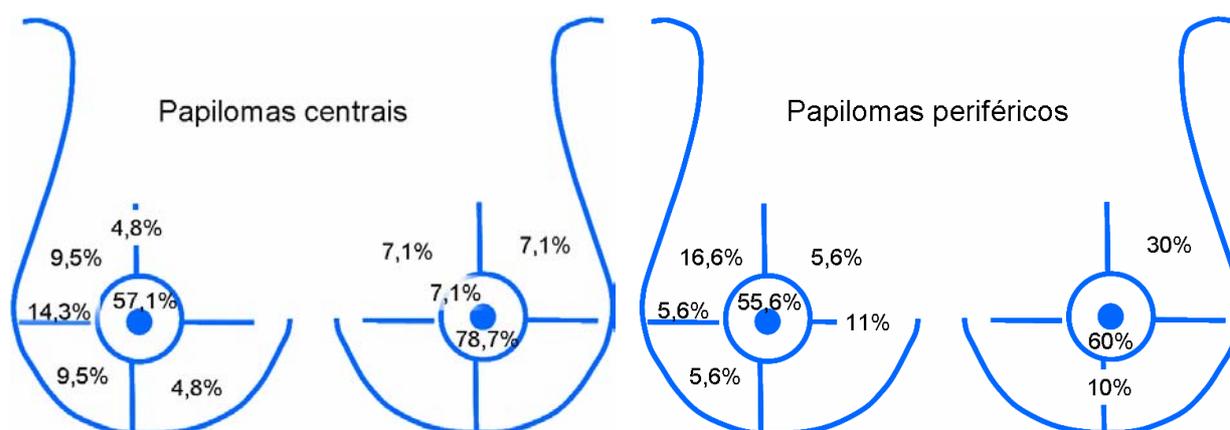
Houve predomínio de papiloma em mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos, dos quais 14 (40%) eram papilomas centrais e 11 (39,3%), periféricos. Nas faixas etárias de 20 a 29 anos e 40 a 49 anos, a frequência dos tipos central ou periférico igualou, respectivamente, a um caso e nove casos. Na faixa etária de 30 a 39 anos, houve predomínio de papilomas centrais (5; 14,3%) sobre os periféricos (1; 3,6%) (Tabela 2).

Em relação à distribuição dos papilomas quanto à lateralidade mamária, tanto os centrais quanto os periféricos predominaram em mama direita (61,9%), sendo 21 (60%) casos de papilomas centrais e 18 (64,3%), periféricos. A mama esquerda foi acometida em 38,1% dos casos, registrando-se 14 (40%) casos de papiloma central e 10 (35,7%), periféricos (Tabela 2).

**Tabela 2 – Distribuição de faixa etária e mama acometida de 63 pacientes, segundo tipo de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

Características demográficas e anatômicas	Tipo de papiloma				Total	
	central		periférico			
Tipo de papiloma	35	55,6	28	44,4	63	100,0
Faixa etária (anos)						
20 - 29	1	2,9	1	3,6	2	3,2
30 - 39	5	14,3	1	3,6	6	9,5
40 - 49	9	25,7	9	32,1	18	28,6
50 - 59	14	40,0	11	39,3	25	39,7
60 - 69	5	14,3	4	14,3	9	14,3
70 - 89	1	2,9	2	7,1	3	4,8
Mama acometida						
direita	21	60,0	18	64,3	39	61,9
esquerda	14	40,0	10	35,7	24	38,1

Quanto à distribuição dos papilomas em relação à topografia mamária, observou-se que a região retroareolar foi a mais acometida por papilomas centrais (23 casos; 36,5%), em ambas as mamas (57,1% dos casos em mama direita e 78,7%, na esquerda), assim como pelos papilomas periféricos (16 casos; 25,4%), em ambas as mamas (55,6% na mama direita e 60%, na esquerda) (Ilustração 21).



**Ilustração 21 – Representação esquemática da incidência de papilomas centrais e periféricos, segundo topografia mamária - Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

Os papilomas centrais, em mama direita, foram diagnosticados em todos os quadrantes, exceto no superior interno, no entanto acometeu a junção dos quadrantes superiores, diferente da mama esquerda, na qual não esteve presente nos quadrantes inferiores e na junção deles. Quanto aos papilomas periféricos, foram identificados em todos os quadrantes, exceto o inferior interno, embora estivesse presente em dois (11%) casos, na junção desses quadrantes. Em mama esquerda, os papilomas periféricos topograficamente localizaram-se em região retroareolar (seis casos, 60%), quadrante superior externo (três casos; 30%) e junção dos quadrantes inferiores (um caso, 10%).

### **5.3 Queixas clínicas das 54 pacientes**

Quanto ao motivo da consulta clínica, 18 (28,6%) casos apresentavam tumor palpável, dos quais 10 (55,6%) eram papilomas centrais e 8 (44,4%) periféricos. Nos papilomas centrais, o tumor palpável se associou a descarga papilar em quatro casos e a retração de pele em um caso. Dentre os papilomas periféricos, em seis casos o tumor palpável foi o único sinal, mas em dois casos associou-se a descarga papilar (Tabela 3).

Nos casos com tumor não palpável, 15 (23,8%) apresentavam apenas descarga papilar, sendo 6 (17,12%) com papiloma central e nove (32,1%), com papiloma periférico. Em dois casos, a queixa foi inversão de mamilo, sendo um associado a descarga papilar. Um caso referiu desvio de mamilo associado a descarga papilar (Tabela 3).

Considerando a queixa clínica, isolada ou associada a outra alteração, a descarga papilar foi a mais freqüente (24 casos; 38,1%) e predominou entre papilomas periféricos (13 casos; 54,2%) seguindo-se a presença de tumor palpável (18 casos; 28,6%), o qual predominou em papilomas central (10 contra oito de papilomas periféricos), embora a distribuição percentual tenha sido igual (28,6%) (Tabela 3)

Em 27 (42,8%) casos, a paciente não apresentava queixas e o

motivo da consulta foi a prevenção de rotina de câncer de mama. Apesar disso em 19 (70,4%) casos foi firmado diagnóstico histopatológico de papiloma central e em 8 (29,6%), de papiloma periférico (Tabela 3).

**Tabela 3 – Distribuição dos motivos de consulta segundo tipo de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

<i>Motivos de consulta</i>	<i>Tipo de papiloma</i>				<i>Total</i>	
	central		periférico			
Presença de tumor palpável + retração de pele	1	2,8	-	-	1	1,6
Presença de tumor palpável + descarga	4	11,4	2	7,1	6	9,5
Presença de tumor palpável	5	14,3	6	21,4	11	17,5
Presença de desvio mamilar + descarga	-	-	1	3,6	1	1,6
Presença de inversão mamilar	-	-	1	3,6	1	1,6
Presença de inversão mamilar + descarga	-	-	1	3,6	1	1,6
Presença de descarga papilar	6	17,1	9	32,1	15	23,8
Prevenção de câncer de mama de rotina	19	54,3	8	28,6	27	42,8
TOTAL	35	55,6	28	44,4	63	100,0

#### **5.4 Características da descarga papilar**

A presença de descarga papilar espontânea foi relatada em 23 (36,5%) casos, dos quais 10 (43,5%) em papilomas centrais e 13 (20,6%), em papilomas periféricos. Quanto ao aspecto macroscópico do derrame papilar, 12 (52,2%) casos foram sanguinolentos, dos quais 6 (60%) em papilomas centrais e 6 (46,2%), em papilomas periféricos. Os quatro (30,8%) casos de descarga cristalina, ocorreram em papilomas periféricos. Houve dois (8,7%) casos de descarga serosa, um em cada tipo de papiloma. Em cinco (21,7%) casos, não havia registro no prontuário do aspecto macroscópico da descarga papilar, sendo três (30%) em papilomas centrais e dois (15,3%), em periféricos (Tabela 4).

Houve registro de diagnóstico citológico da descarga papilar espontânea no prontuário de 13 (24,1%) das 54 pacientes, dos quais 5 (38,5%) eram centrais e 8 (51,5%), periféricos (Ilustração 22).

**Tabela 4 – Distribuição das características da descarga papilar espontânea, segundo tipo de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

<i>Características da descarga papilar espontânea</i>	<i>Tipo de papiloma</i>				<i>Total</i>	
	<i>central</i>		<i>periférico</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
Aspecto macroscópico						
Cristalina	-	-	4	30,8	4	17,4
Sanguinolenta	6	60,0	6	46,2	12	52,2
Serosa	1	10,0	1	7,7	2	8,7
Não informada	3	30,0	2	15,3	5	21,7



**Ilustração 22 – Descarga papilar sanguinolenta espontânea**

FONTE: Adaptado de Ibarra (2006)

### **5.5 Correlação entre os achados histopatológicos e características radiológicas e ultra-sonográficas**

Comparando os achados de imagem por mamografia ou ultrassonografia aos diagnósticos histopatológicos firmados nos 63 casos de papiloma, dos quais oito (12,7%) apresentavam carcinoma, pode-se identificar que à mamografia: dentre os 20 casos com BI-RADS® zero, 2 (10%) apresentavam carcinoma, assim como 50% dos dois casos com BI-RADS® 2. Dentre os cinco casos de BI-RADS® 3, dois (40%) casos eram carcinoma mamário. Dos 15 casos de BI-RADS® 4, portanto suspeitos de carcinoma, um (6,7%) teve diagnóstico

confirmado por histopatologia, assim como ocorreu com o único caso de BI-RADS® 5. Além desses casos, houve um caso de carcinoma do qual não se localizou a informação do Bi-RADS®. Dentre os 16 casos com resultado de mamografia registrado em prontuário como BI-RADS® 4 ou 5, houve dois casos de carcinoma confirmados por histopatologia, correspondendo a um índice de acerto de suspeita de carcinoma a 12,5% (Anexo 1 - Quadro 4).

Analisando os resultados da ultra-sonografia mamária, identificou-se ausência de relato em prontuário em 10 (15,9%) casos. Dentre os 53 casos dos quais se pôde resgatar o laudo ultra-sonográfico, oito (15,1%) tinham achado de ectasia ductal com nódulo sólido intraductal que sugeria papiloma, mas todos tiveram esse diagnóstico histopatológico confirmado.

## **5.6 Características histopatológicas**

Para análise das características arquiteturais dos papilomas, buscou-se identificar os padrões arquiteturais predominantes, ou seja, aqueles que ocupavam mais de 50% da lesão papilomatosa como um todo.

Foram diagnosticados 58 (92,1%) papilomas com padrão papilar clássico, dos quais 27 (46,6%) ocupavam uma área maior que 50% da lesão papilomatosa como um todo. O segundo padrão mais freqüente foi a hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina típica, diagnosticada em 26 (41,3%) casos, à qual se seguiu a hiperplasia epitelial típica com formação de lúmens secundários, diagnosticada em 23 (36,5%) casos, seguindo-se a adenose símile (20 casos; 31,7%) (Anexo 2 - Quadro 5).

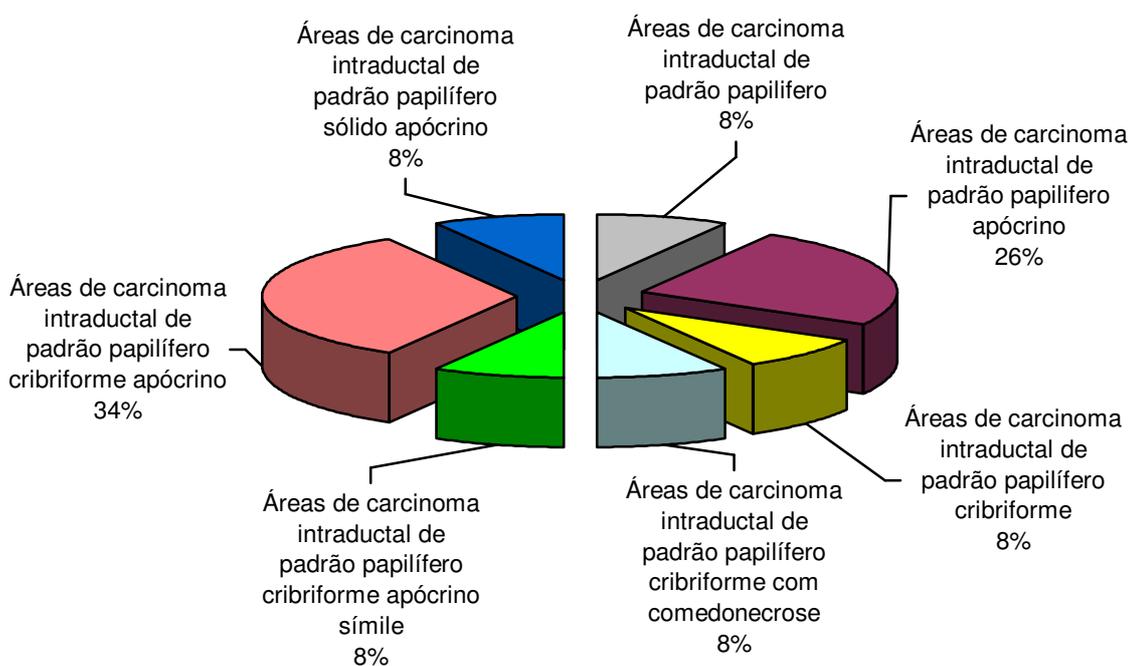
Os padrões arquiteturais menos freqüentes foram: hiperplasia epitelial atípica de padrão sólido apócrino símile, hiperplasia epitelial típica com formação de lumens secundários com metaplasia apócrina atípica, mas em nenhum caso esses padrões ocuparam mais de 50% da lesão como um todo.

Houve 22 (34,9%) casos de hiperplasia mioepitelial em papiloma (Anexo 2 - Quadro 5).

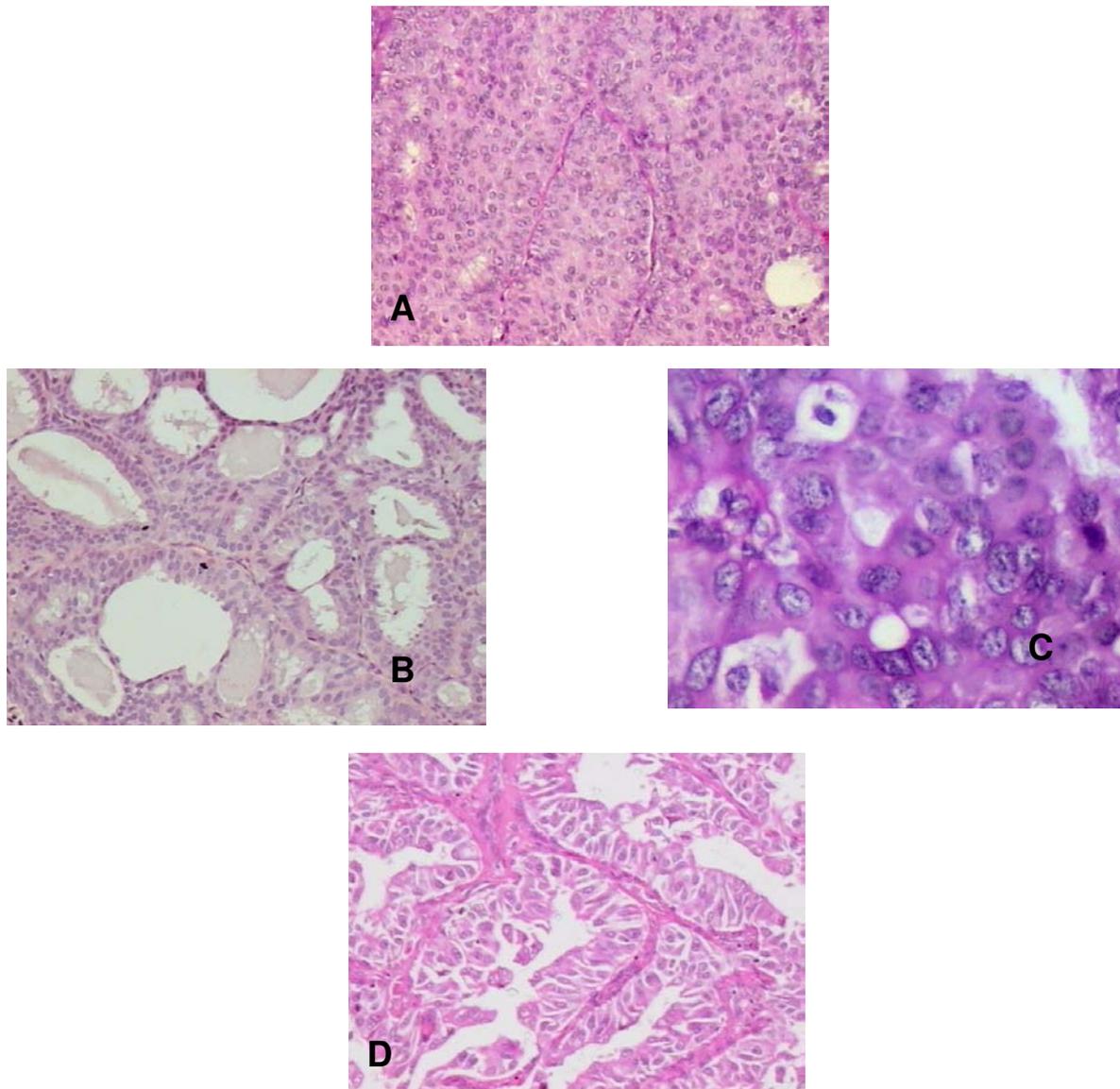
Dos oito (12,7%) papilomas, que apresentavam carcinoma, seis (75%) estavam presentes na lesão papilomatosa, sendo dois (33,3%) do tipo central e quatro (66,7%) do tipo periférico, e dois (25%), no tecido perilesional, também periféricos.

Dentre os casos de carcinoma intraductal associado a papiloma, diagnosticados neste estudo, predominaram os padrões papilífero cribriforme apócrino (34%) e o padrão papilífero apócrino (26%) (Gráfico 1) (Ilustração 23).

Houve dois casos nos quais as áreas carcinomatosas localizaram-se no tecido perilesional, com resultados de carcinoma intraductal de padrões micropapilífero e cribriforme apócrino e carcinoma intraductal de padrão cribriforme apócrino símile.



**Gráfico 1 – Distribuição dos tipos de carcinoma intraductal diagnosticados nos 63 casos de papiloma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**



**Ilustração 23 – Carcinomas diagnosticados ao exame histopatológico**

LEGENDA: A - Carcinoma papilífero de padrão cribriforme / sólido (HE 400X). B - Carcinoma papilífero de padrão cribriforme (HE 400X). C - Carcinoma papilífero de padrão cribriforme apócrino (HE 1000X); D - Carcinoma papilífero de padrão papilífero apócrino (HE 400X)

FONTE: Foto do Autor

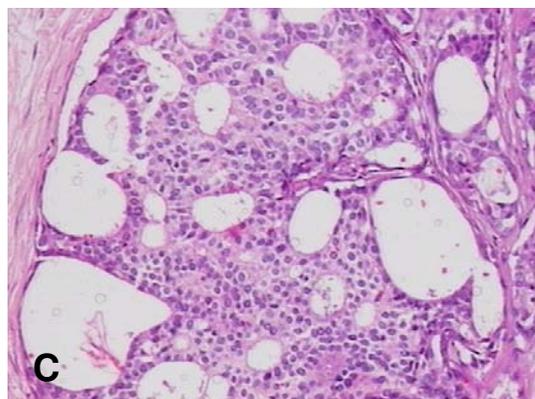
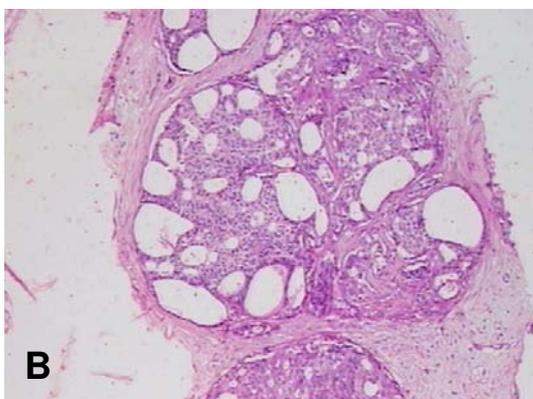
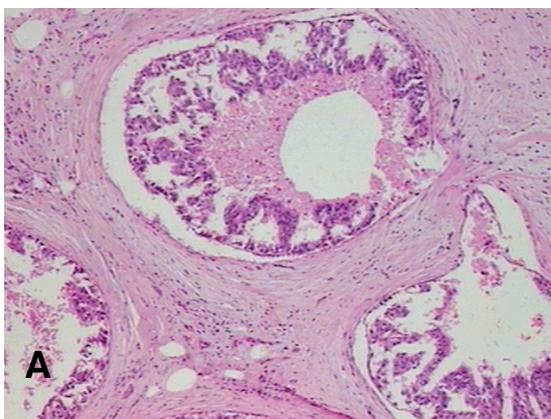
Para que se possam discutir os casos de papilomas associados a carcinomas, foi feita a descrição histopatológica detalhada dessas lesões, no Quadro 3 (Ilustração 24).

**Quadro 3 – Descrição histopatológica dos papilomas associados a carcinoma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

<i>Casos</i>	<i>Descrição histopatológica dos papilomas associados a carcinomas</i>
1	Algumas UDLT ocupadas por papilomas periféricos, residuais, exibindo no tecido perilesional múltiplas UDLT distorcidas ocupadas por carcinoma intraductal, onde o epitélio atípico exibe padrão apócrino com células grandes, citoplasmas abundantes, acidófilicos, bem delimitados, núcleos aumentados de volume com marcada variação, redondos a ovalados, pleomórficos, por vezes multinucleados com membranas nucleares irregulares, cromatina irregular frequentemente condensada ao longo da periferia nuclear, nucléolos proeminentes, eosinofílicos, muitas vezes excêntricos, e ainda figuras atípicas de mitoses e corpos apoptóticos. Dito epitélio organiza-se ora em um padrão constituído por pequenos tufos de padrão papilar sem eixo conjuntivo, ora em arcadas rígidas que revestem a parede ductal e que ocasionalmente exibem nos lumens comedonecrose e calcificações constituindo os carcinomas intraductais de padrões micropapilífero e cribriforme apócrino, alto grau, com comedonecrose.
2	Áreas de papiloma central residual, associadas a extensas áreas de substituição por carcinoma intraductal, onde o epitélio atípico exibe padrão apócrino com citoplasmas amplos, bem delimitados, eosinofílicos claros, granulares, com núcleos aumentados de volume, com marcada variação, redondos a ovalados, pleomorfismo moderado, cromatina irregular por vezes condensada ao longo da periferia nuclear, nucléolos proeminentes, eosinofílicos, freqüentemente excêntricos e, por vezes, múltiplos e pequenos. Dito epitélio organiza-se ora formando padrão papilífero, ora papilífero cribriforme, apocrinos, alto grau, sem comedonecrose com focos de calcificações. Notam-se ainda focos de hiperplasia papilífera com metaplasia apócrina típica e atípica, chamando atenção essa última por se apresentar por vezes em conexão com áreas carcinomatosas.
3	Múltiplas UDLT comprometidas por papilomas periféricos em diferentes estágios de evolução estando muito desses associados a áreas de acentuada hiperplasia epitelial com formação de lumens secundários, irregulares, constituídas por mioepitélio e pela proliferação de células apócrinas típicas com citoplasmas amplos, bem delimitados, granulares, eosinofílicos claros, núcleos ovalados regulares, cromatina fina, vacuolar e ocasionais nucléolos eosinofílicos centrais. Chama a atenção no tecido perilesional único foco de carcinoma intraductal constituído pela proliferação de células com citoplasmas amplos bem delimitados, granulares, com eosinofilia inferior ao epitélio coexistente, com núcleos ovalados, regulares, cromatina irregular com ocasionais nucléolos excêntricos. Dito epitélio encontra-se organizado em múltiplos espaços arredondados regulares, com núcleos com distribuição eqüidistante um do outro, configurando um carcinoma intraductal de padrão cribriforme apócrino símile, baixo grau, sem comedonecrose.

Casos	<i>Descrição histopatológica dos papilomas associados a carcinomas</i>
4	Múltiplas UDLT distorcidas comprometidas por papilomas periféricos, residuais, em diferentes estágios de maturação associados a extensas áreas de proliferação ductular com hiperplasia mioepitelial associada, localizadas nos eixos fibrovasculares papilomatosos e por vezes ocupando todo lúmen ductal (padrão adenomiepitelioma símile) por vezes com metaplasia apócrina atípica. Notam-se ainda vários focos de carcinoma intraductal com revestimento epitelial de padrão apócrino exibindo células grandes com citoplasmas abundantes acidófilicos, granulares, núcleos redondos a ovalados, aumentados de volume, pleomórficos, membrana nuclear de contornos irregulares, cromatina irregular freqüentemente condensada em torno da membrana nuclear dando aspecto vacuolar, macronúcleos eosinófilos excêntricos e por vezes múltiplos, figuras atípicas de mitoses e corpos apoptóticos. Dito revestimento epitelial apócrino organiza-se em padrões papilíferos complexos e formação de arcos regulares com escasso estroma fibrovascular interveniente, por vezes permeados por focos de calcificações, configurando carcinomas de padrões papilífero e papilífero cribriforme apócrino, alto grau, sem comedonecrose. Notam-se ainda áreas de hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina típica, e atípica; essa última chama a atenção pela associação com áreas carcinomatosas.
5	Múltiplas UDLT com arquiteturas distorcidas, comprometidas por carcinoma intraductal papilífero com algumas UDLT residuais comportando papilomas periféricos benignos de permeio. Chama a atenção estrutura ductal cisticamente distendida ocupada por área residual de papiloma benigno com hiperplasia de células mioepiteliais, sendo substituída em sua maior parte por carcinoma papilífero intraductal apócrino, alto grau, de padrões papilífero, sólido e cribriforme. Chama ainda atenção focos de hiperplasia papilífera atípica permeando dita lesão. Periféricamente à estrutura cística, ductos menores ocupados e distendidos pelos mesmos padrões de carcinoma com focos de comedonecrose.
6	Múltiplas UDLT com arquiteturas distorcidas e comprometidas por papilomas periféricos em sua maior parte benignos. Chamam a atenção raros focos de carcinomas papilífero representados pela substituição total da dupla camada celular (epitelial/mioepitelial) de alguns papilomas por proliferação epitelial com citoplasmas amplos bem delimitados, eosinófilicos, granulares, com núcleos redondos a ovalados, regulares, monótonos, hipercromáticos, nucléolos inconspícuos, pouco evidentes. Dita proliferação celular organiza-se sem mioepitélio de permeio formando espaços ovalares, regulares, por vezes permeada por escasso estroma fibrovascular configurando o carcinoma intraductal de padrão papilífero cribriforme apócrino símile, de baixo grau, sem comedonecrose. Notam-se ainda um papiloma com substituição de menos de um terço de sua arquitetura pela mesma proliferação celular anteriormente descrita, sendo que em padrão sólido configurando área de hiperplasia intraductal atípica, sólida, de padrão apócrino símile (papiloma atípico). Os papilomas periféricos benignos remanescentes ainda exibem áreas de proliferação ductular dentro dos eixos fibrovasculares, por vezes englobados dentro dos lumens ductais (padrão adenose símile) e áreas de hiperplasia epitelial micropapilífera, sem atípias.
7	Múltiplas UDLT com arquiteturas distorcidas e ocupadas por papilomas periféricos em sua maioria benignos em diversos estágios de maturação. Chamam a atenção alguns papilomas com suas arquiteturas totalmente substituídas por proliferação epitelial, formando múltiplos pequenos espaços redondos regulares, com células exibindo núcleos monótonos, hipercromáticos, sem mioepitélio de permeio, permeada por escasso estroma vascular configurando o carcinoma intraductal de padrão papilífero cribriforme, baixo grau, sem comedonecrose. A maioria dos papilomas benignos encontram-se associados a hiperplasia epitelial com formação de lumens secundários com metaplasia apócrina típica. Notam-se ainda focos de hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina típica associada aos papilomas.

Casos	<i>Descrição histopatológica dos papilomas associados a carcinomas</i>
8	Áreas de papiloma central residuais exibindo porção substituída por proliferação epitelial constituída por células aumentadas de volume, citoplasmas bem delimitados, volumosos, eosinofílicos, claros, granulares, e núcleos redondos a ovalados com pleomorfismo moderado, nucléolos eosinofílicos, excêntricos, por vezes, múltiplos, cromatina irregular, por vezes condensada ao redor da membrana nuclear, dando aspecto vacuolar ao núcleo. Dita proliferação epitelial organiza-se formando espaços arredondados com certa regularidade, resultando em arcadas e pontes celulares rígidas sem mioepitélio de permeio, apresentando ainda alguns eixos fibrovasculares de espessura variável configurando o carcinoma intraductal de padrão papilífero cribriforme apócrino, baixo grau, sem comedonecrose, surgindo em papiloma. Notam-se ainda focos hiperplasia epitelial típica com formação de lumens secundários, irregulares, fazendo parte do papiloma remanescente



**Ilustração 24 – Carcinomas diagnosticados ao exame histopatológico em tecido perilesional de papiloma periférico**

LEGENDA: A - Carcinoma intraductal de padrão micropapilífero / cribriforme (HE 100X); B e C - Carcinoma intraductal de padrão cribriforme apócrino semelhante (HE 100X e HE 400X)

FONTE: Foto do Autor

Considerando o tipo de descarga papilar, identificou-se que a descarga cristalina só esteve presente em papilomas periféricos, sendo dois (33,3%) casos associados a carcinoma e dois (9,1%), não associados. A descarga papilar sanguinolenta foi constatada em papilomas centrais e periféricos, independente da presença de carcinoma associado a papiloma (Tabela 5).

**Tabela 5 – Distribuição das características macroscópicas da descarga papilar espontânea, segundo associação do papiloma a carcinoma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

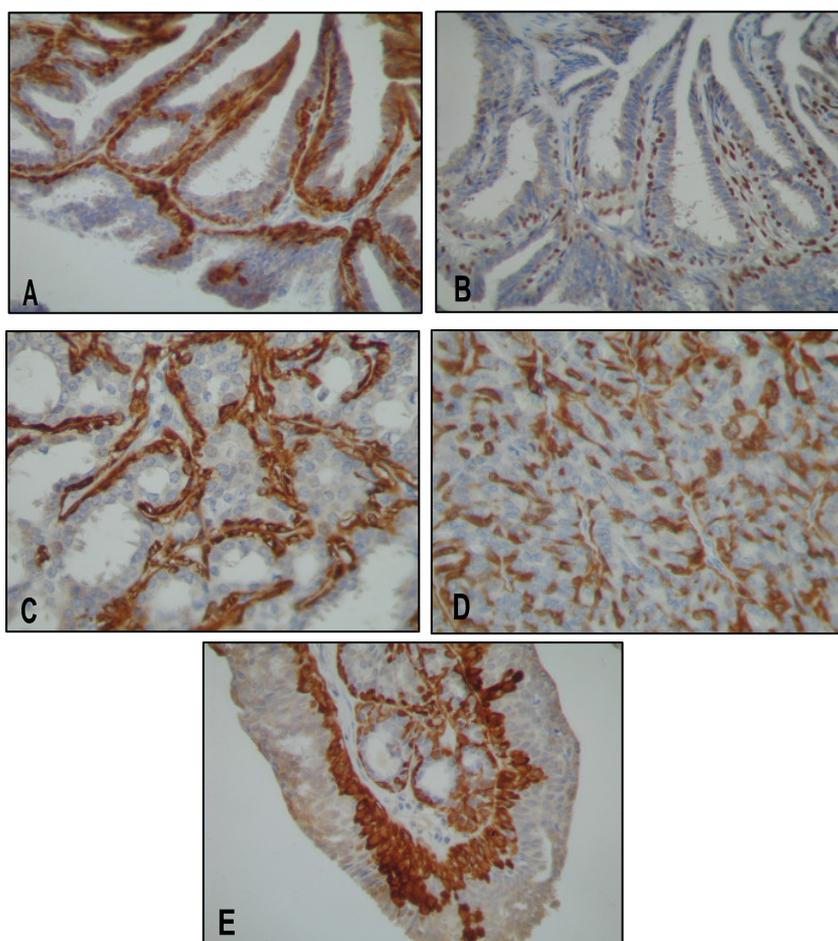
<i>Aspecto macroscópico da descarga papilar espontânea</i>	<i>Tipo de papiloma</i>							
	central				periférico			
	c/ carcinoma (n=2)		s/ carcinoma (n=33)		c/ carcinoma (n=6)		s/ carcinoma (n=22)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cristalina	-	-	-	-	2	33,3	2	9,1
Sanguinolenta	1	50,0	5	15,2	2	33,3	4	18,2
Serosa	-	-	1	3,0	-	-	1	4,5
Não informada	1	50,0	27	81,8	2	33,3	15	68,2

Detalhando outras características dos papilomas, constatou-se que todos os papilomas associados a carcinoma apresentavam calcificações microscópicas identificadas ao exame histopatológico, assim como a presença de mitoses (Tabela 6).

**Tabela 6 – Distribuição de calcificações microscópicas, seqüestro de elementos epiteliais, presença de mitose e grau nuclear, segundo associação do papiloma a carcinoma – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

<i>Características dos papilomas</i>	<i>Tipo de papiloma</i>							
	central				periférico			
	c/ carcinoma (n=2)		s/ carcinoma (n=33)		c/ carcinoma (n=6)		s/ carcinoma (n=22)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Calcificações	2	100,0	3	9,1	6	100,0	6	27,3
Seqüestro de elementos epiteliais em meio à hialinização estromal	2	100,0	11	33,3	2	33,3	11	50,0
Presença de mitose	2	100,0	6	18,2	6	100,0	3	13,6
Grau nuclear do carcinoma								
2	1	50,0	-	-	3	50,0	-	-
3	1	50,0	-	-	3	50,0	-	-
Não aplicável	-	-	33	100,0	-	-	22	100,0

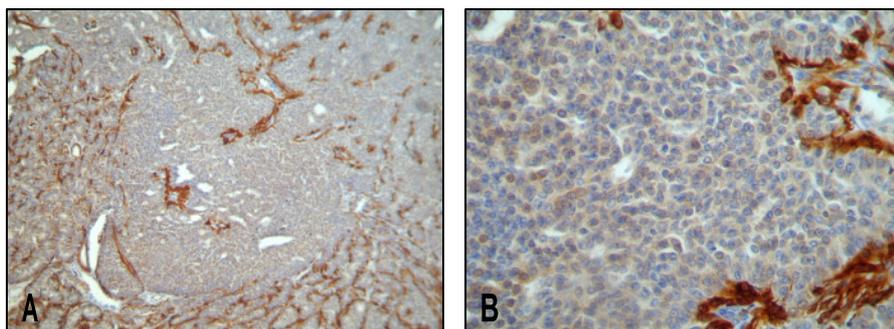
Os casos de carcinoma associado a papiloma (seis) e o de carcinoma intra-ductal perilesional a papiloma (um) de uma maneira geral mostraram camada mioepitelial presente no contorno ductal e atenuação ou desaparecimento da camada de células mioepiteliais nas áreas de proliferação epitelial atípica intra-luminal, pelo estudo com os marcadores calponina e p63 (Ilustrações 25 a 28).



**Ilustração 25 – Variações de distribuição e arranjo das células mioepiteliais em função do padrão arquitetural do papiloma**

LEGENDA: A (calponina 400X); B (p63 400X) – Padrão papilar clássico; C – Padrão adenose símile; D – Padrão “rendilhado”; E – Hiperplasia de células mioepiteliais (calponina, 400X).

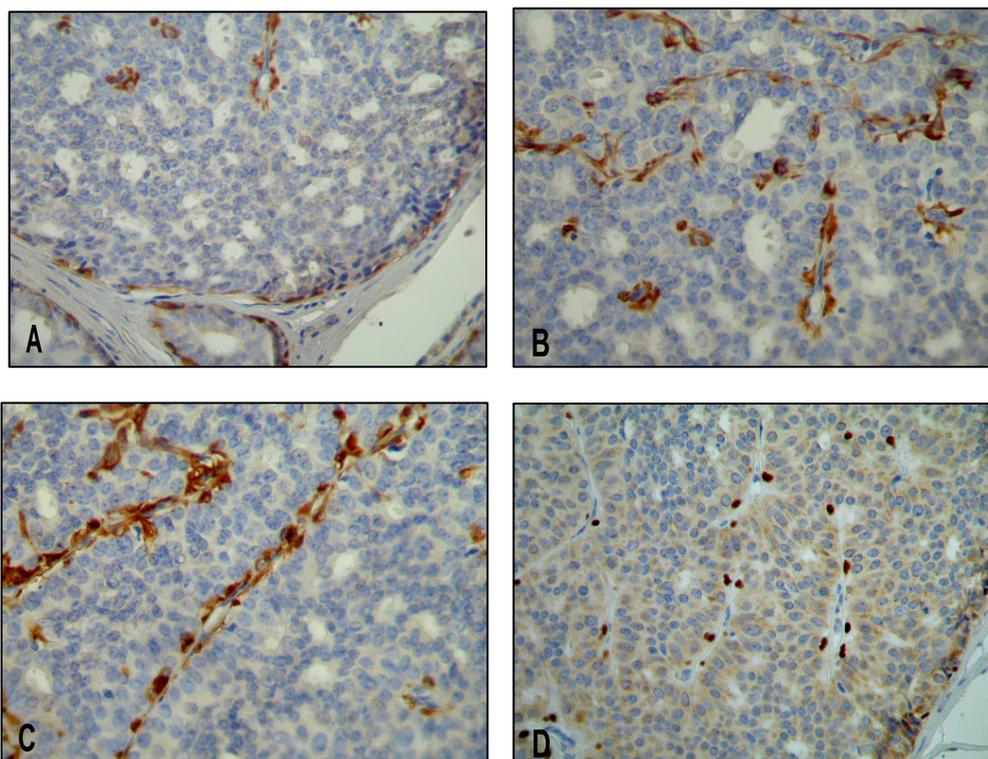
FONTE: Fotos da Professora Orientadora



**Ilustração 26 – Hiperplasia típica florida em papiloma: aspecto da camada mioepitelial**

LEGENDA: A – Notar atenuação da camada mioepitelial na parte central da foto onde a hiperplasia é mais intensa (calponina, 100X); B – Aspecto da área de atenuação com camada mioepitelial presente à direita (calponina 400X).

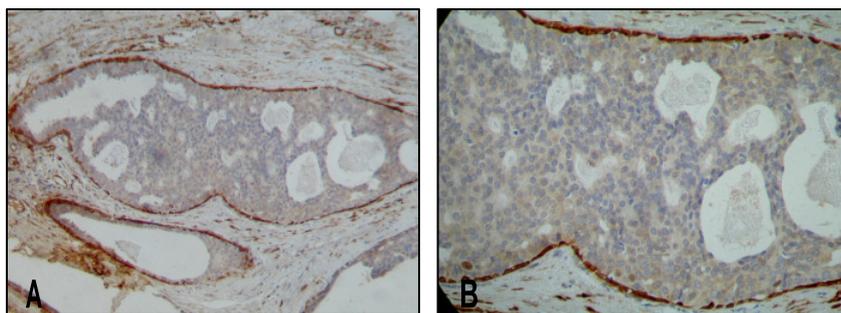
FONTE: Fotos da Professora Orientadora



**Ilustração 27 – Carcinomas diagnosticados na amostra**

LEGENDA: A, B, C – Carcinoma papilar intraductal: notar padrão cribiforme e população celular monótona. A camada mioepitelial está presente, corada em castanho, em torno do ducto e também dentro da proliferação intraductal. Todavia, está atenuada com áreas negativas delimitadas pelas células mioepiteliais, que se dispõem de forma linear. O padrão é semelhante ao visto na figura 31 em papiloma com hiperplasia epitelial típica. (calponina, 100X, 400X, 400X). D – A mesma lesão mostrando a imunomarcagem com p63, expressa no núcleo das células mioepiteliais (400X).

FONTE: Fotos da Professora Orientadora



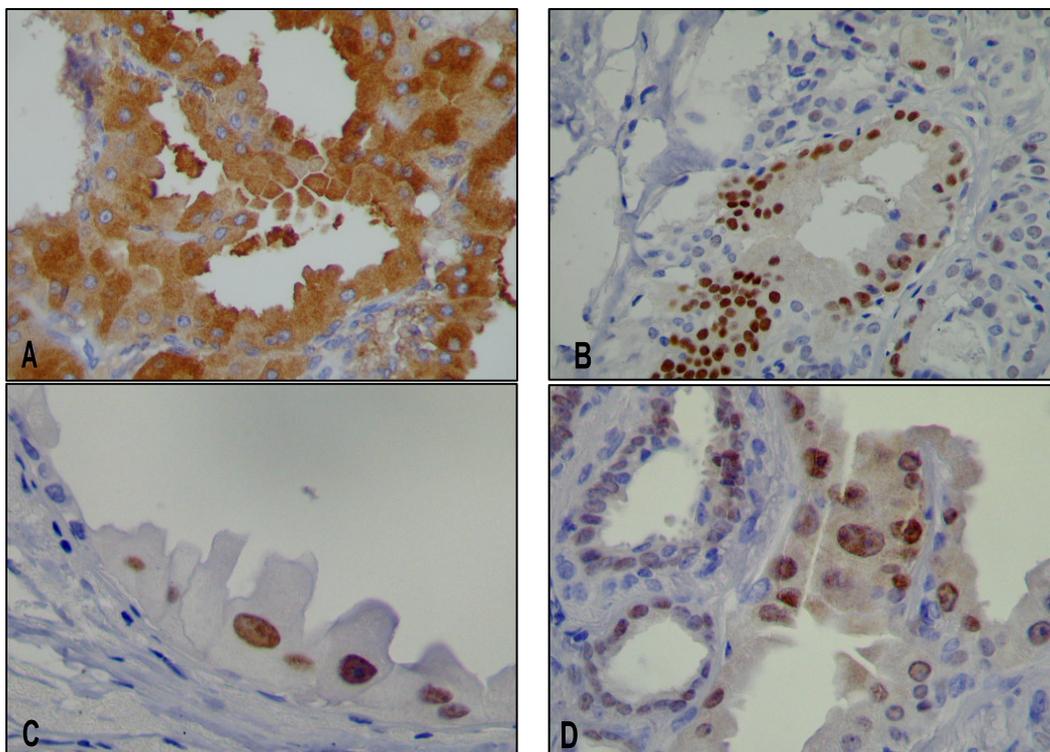
**Ilustração 28 – Carcinoma ductal in situ adjacente a papiloma**

Legenda: Notar a ocorrência de camadas de células mioepiteliais circundando todo ducto A, B – (calponina, 100X, 400X).

FONTE: Fotos da Professora Orientadora

Dentre os seis casos de carcinoma submetidos à imunohistoquímica para a GCDFP-15, observou-se positividade em quatro (66%), nos seguintes percentuais em relação à área de atipia em padrão apócrino: 15%; 80%; 60%; 90%. A positividade para receptor de andrógeno esteve presente em quatro (66%) de seis casos, em percentual de 60%; 15%; 30%; 90%. Houve dois casos negativos tanto para a GCDFP-15 como para receptor de andrógeno. Nos casos positivos, a expressão ocorreu nas áreas de metaplasia apócrina benigna e também em áreas de metaplasia apócrina com atipia, de forma focal em relação à totalidade da neoplasia papilar (Ilustrações 29, 30 e 31).

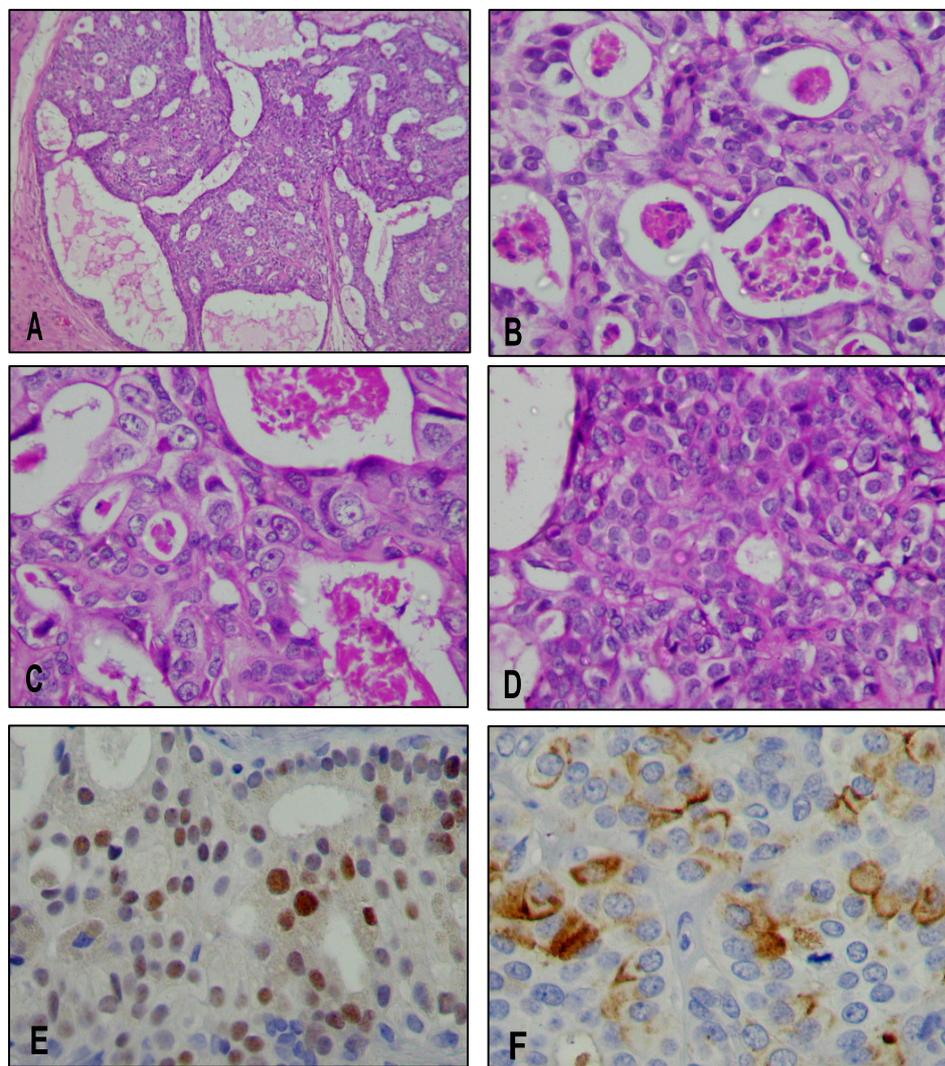
Apesar da realização a quantificação por percentual, não foi possível a perfeita avaliação topográfica da imunomarcagem pela GCDFP-15 exclusivamente das áreas atípicas do papiloma, dada a heterogeneidade e mistura de padrões dos papilomas, bem como pela intensa imunocoloração da secreção intraductal que por vezes aparece dentro de pequenos lúmens, de permeio a proliferação epitelial (Ilustrações 29, 30 e 31).



**Ilustração 29 – Área de metaplasia apócrina clássica**

LEGENDA: A positividade para GCDFP-15 (citoplasmática) e em B positividade para receptor de andrógeno (nuclear); C, D – Área de metaplasia apócrina atípica mostrando positividade para receptor de andrógeno. (400X).

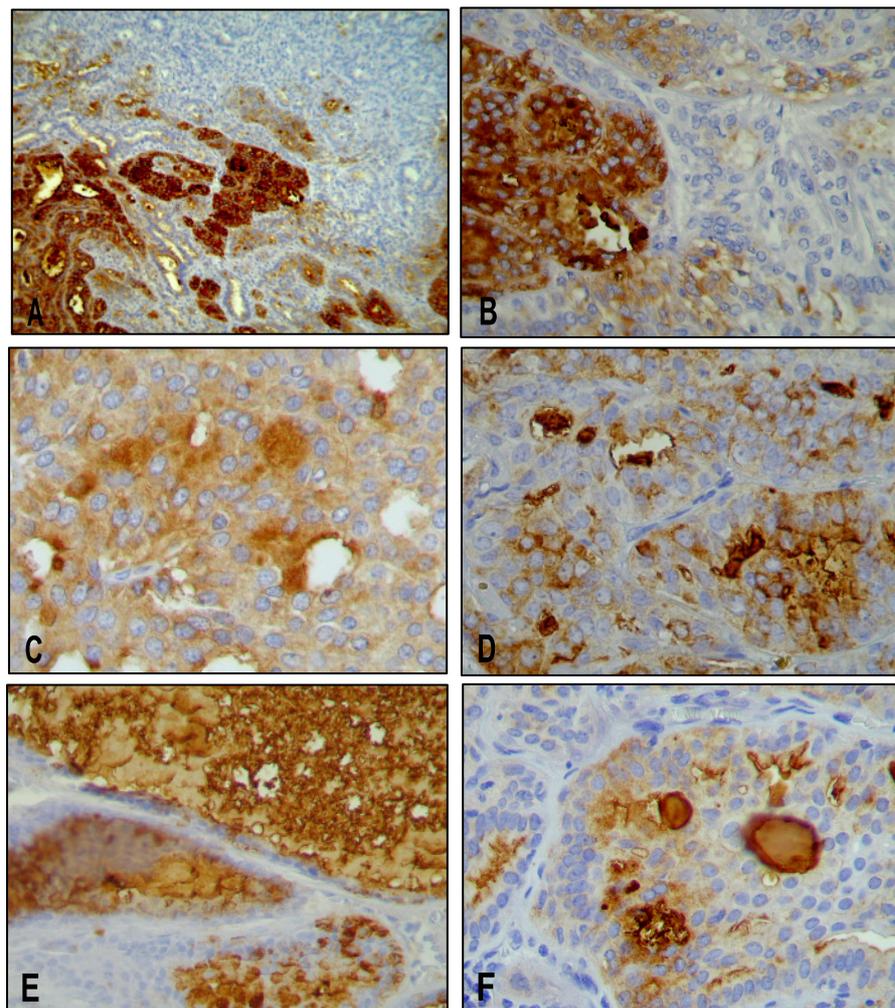
FONTE: Fotos da Professora Orientadora



**Ilustração 30 – Carcinoma papilífero intraductal de padrão apócrino**

LEGENDA: Notar o aspecto abundante, eosinofílico e granular do citoplasma das células atípicas. A – (HE, 100X); B, C, D – (HE, 400X); E – Imunoexpressão nuclear para receptor de andrógeno (400X); F – Imunoexpressão citoplasmática para GCDFP-15. Notar mitose (400X).

FONTE: Fotos da Professora Orientadora



**Ilustração 31 – Heterogeneidade da expressão citoplasmática da GDFP-15 em carcinoma papilífero de padrão apócrino**

LEGENDA: Em E e F notar a imunocoloração do material secretório o qual é abundante em E, e em pequenos acúmulos focais em F. A (100X); B, C, D, F (400X)

FONTE: Fotos da Professora Orientadora

## 6 DISCUSSÃO

Ao discutir os dados do presente estudo, é primordial ressaltar alguns aspectos sobre o tema. Na literatura consultada, abrangendo o período de 1917 a 2007, poucos artigos detalham aspectos como idade, história de câncer e mesmo carecem da descrição detalhada dos papilomas, associados ou não a carcinoma. Este fato se constituiu, a um só tempo, no desafio de enriquecer esses detalhes e na limitação, em relação a comparar os dados com os de outros autores. Foi o trabalho de Haagensen (1989) o mais rico em detalhes que se pode acessar e este foi tomado como referência para a presente discussão.

Em 1905, Warren escreveu um artigo clássico sobre tumores benignos da mama e propôs uma nova classificação das lesões papilares e reconheceu que os papilomas eram lesões benignas (adenomas císticos papilares), sugerindo excisão local ao invés de mastectomia, que então era o tratamento padrão (IBARRA, 2006).

Pensamento semelhante parece ter motivado os estudos do cirurgião mamário Cushman Davis Haagensen (1989), que atuou no hospital presbiteriano de Columbia por cinquenta anos. Estes estudos sobre os papilomas mamários foram de certa forma decisivos para o entendimento do comportamento clínico-patológico dessas lesões. Estimulado por Bloodgood (BLOODGOOD, 1932) e inconformado com a tendência de alguns cirurgiões da época em empregar um tratamento radical (ESTES; PHILLIPS, 1949; KILGORE *et al.*, 1953) para uma lesão que, no seu ponto de vista, era benigna e que poderia ser tratada com exérese local, passou a publicar suas séries de casos.

Em duas séries de casos pessoais, Haagensen referiu que, em papilomas centrais (173 casos entre 1936-1973) e periféricos (53 casos entre 1936-1972), a maior concentração de casos ocorreu na faixa etária dos 40-49 anos, sendo a idade média de ocorrência para os papilomas centrais de 47,9 anos e dos papilomas periféricos de 41,2 anos.

Ivan *et al.* (2004), estudando 50 casos de lesões papilíferas, referiram idade média das pacientes igual a 59 anos, com variação de 31 anos a 89 anos. Gutman *et al.* (2003), analisando essas lesões em 95 mulheres, detalharam idade média de 56 anos, com variação entre 29 e 82 anos.

Na série 23 casos de papilomas periféricos (1994-2004), estudada por Harjit *et al.* (2006), a idade de ocorrência variou dos 44 anos aos 74 anos, com idade média igual a 56,4 anos.

No presente estudo, observou-se que a maioria dos papilomas concentrou-se numa faixa etária mais tardia do que a observada por Haagensen, bem como as idades médias de ocorrência, mas semelhante à de Harjit *et al.* (2006), Ivan *et al.* (2004) e Gutman *et al.* (2003). Também chamou a atenção, nos casos dos papilomas periféricos, a idade média de ocorrência ter sido maior do que a observada nos papilomas centrais, o que também diferiu do observado por Haagensen (1989), mas semelhante ao referido por Harjit *et al.* (2006).

Essa maior incidência dos papilomas periféricos numa faixa etária de mulheres já na pós-menopausa coincide com o presente estudo, no qual houve um caso de papiloma periférico em uma mulher aos 83 anos de idade. A presença de casos de papiloma em idade maior que 80 anos é tão rara, que chegou a ser motivo de publicação de relato de caso no Japão (HIRAI *et al.*, 1998), chamando assim a atenção que nem todos os tumores mamários papilíferos em pacientes senis são necessariamente malignos.

A região retroareolar mamária foi o local mais comum de ocorrência, não só dos papilomas centrais, mas também dos papilomas periféricos, pois a árvore do sistema ductal, na parte mais profunda da região central, também apresenta unidades ducto-lobulares terminais, do mesmo modo, em mamas pouco volumosas, podem-se notar lóbulos mais superficialmente, favorecendo o surgimento de descargas na vigência de papiloma periférico. Este fato sugere o motivo pelo qual, no presente trabalho, os papilomas periféricos mais freqüentemente produziram descarga papilar (TAVASSOLI, 1999b).

A presença de história familiar de carcinoma mamário em pacientes com papilomas periféricos deve ser particularmente valorizada em virtude de essas lesões surgirem em região vulnerável à transformação neoplásica

(OHUCHI *et al.*, 1984). Assim sendo, essas pacientes devem realizar *follow-up* clínico periódico, em ambas as mamas, devido também à maior ocorrência de bilateralidade para os papilomas periféricos (HAANGENSEN, 1989; GURAY; SAHIN, 2006).

A observação de uma paciente com papiloma periférico, submetida a mastectomia da mama contralateral por carcinoma papilífero há nove anos e com história familiar de carcinoma mamário, convidou à reflexão quanto à hipótese de o carcinoma mamário papilífero prévio ter surgido da evolução neoplásica de um papiloma periférico bilateral, motivo pelo qual se deva submeter a paciente a acompanhamento amudado da mama remanescente.

O sintoma mais freqüente na presente pesquisa foi a presença de descarga sem ocorrência de tumor palpável, o que concorda com a literatura consultada (ANDREA *et al.*, 2006; HUSSAIN *et al.*, 2006).

A descarga sanguínea é mais freqüentemente benigna, sendo causada por papiloma, ectasia ductal e, menos freqüentemente, por carcinoma. Apesar disso, a descarga mamária sanguinolenta causa uma grande ansiedade nas mulheres em virtude de ser entendida como uma lesão de maior gravidade, despertando conseqüente medo de câncer, contudo a ênfase da presença de sangue pode levar a uma falsa segurança sobre as descargas que macroscopicamente não são avermelhadas ou sanguinolentas. Por outro lado, a ausência de nódulo palpável ou alterações mamográficas oferecem uma falsa sensação de segurança causando atraso no diagnóstico.

Não há consenso sobre o uso de testes diagnósticos e procedimentos cirúrgicos disponíveis para estabelecer a causa da descarga sanguinolenta. Vários testes têm sido propostos, dentre os quais a ultrasonografia e a citologia esfoliativa, que se mostram de utilidade somente quando positivos, mas possuem uma alta taxa de resultados falsos negativos.

Em uma série de 503 pacientes operadas por descarga mamilar de importância cirúrgica, 67 (13,3%) tinham câncer. Entre essas, 8 (11,9%) não tinham massa palpável e 11 (16,4%) tinham achados citológicos negativos e 7 (10,4%) tinham uma mamografia negativa (LEIS *et al.*, 1988).

Em outra série com 162 pacientes operadas por descarga persistente de ducto único e sem tumor palpável, a presença de carcinoma foi diagnosticada em 16 pacientes (10%). A descarga foi sanguinolenta em 14 destas mulheres e em duas foi clara. A mamografia foi realizada em 15 das 16 pacientes e foi anormal em somente em cinco (WELCH *et al.*, 1990).

O tratamento tradicional é a excisão cirúrgica do sistema ductal envolvido, do qual a descarga emana, único procedimento confiável em estabelecer um diagnóstico de certeza. A excisão do papiloma guiada por imagem e a endoscopia ductal prometem uma melhora significativa na acurácia diagnóstica (HUNERBEIN *et al.*, 2006; NELSON; HOEHN, 2006; VARGAS *et al.*, 2002).

Em série de Cabiogiu *et al.* (2003), foi observado que em 3 (15.8%) pacientes dos 19 casos de câncer e em 30 (48.4%) pacientes, dos 62 casos de papilomas associados a descarga mamilar patológica, todos submetidos a exame físico, mamografia, ultra-sonografia e citologia, a ductografia foi o único meio de identificar as lesões a serem ressecadas.

Na série de Markopoulos *et al.* (2006), em treze pacientes que apresentaram carcinoma *in situ* ou invasivo associado à descarga mamilar, a citologia prévia da descarga foi positiva ou suspeita em apenas sete das 13 pacientes (MARKOPOULOS *et al.*, 2006).

Na presente pesquisa, o estudo citológico mostrou-se bastante útil em indicar a presença de lesão com natureza epitelial papilífera subjacente, associada aos casos de descarga, especialmente naquelas em que não havia presença de tumor palpável associado, evitando-se assim atraso na indicação cirúrgica com posterior diagnóstico histológico preciso da causa da descarga. Nos casos em que os esfregaços citológicos da descarga exibiam apenas fundo sero-hemorrágico sem elementos epiteliais, foi indicado prosseguir investigação diagnóstica no sentido de procurar uma lesão de natureza epitelial papilífera, já que os papilomas são os principais motivos de descarga desse tipo.

O fibroadenoma é uma importante lesão simuladora de lesão de natureza epitelial papilífera, em casos de punção aspirativa por agulha fina (SIMSIR *et al.*, 2003).

No presente estudo, foram observados dois casos de punção por agulha fina de tumor impalpável, ambos previamente diagnosticados, um como fibroadenoma, posteriormente confirmado à histologia como papiloma periférico com focos de carcinoma papilífero, e outro como lesão epitelial proliferativa com atipias, que se revelou ser papiloma central, com acentuada adenose símile, ao exame histopatológico. A citologia por punção com agulha fina não é um procedimento seguro para identificar carcinoma focal em papiloma (DAWSON, MULFORD, 1994).

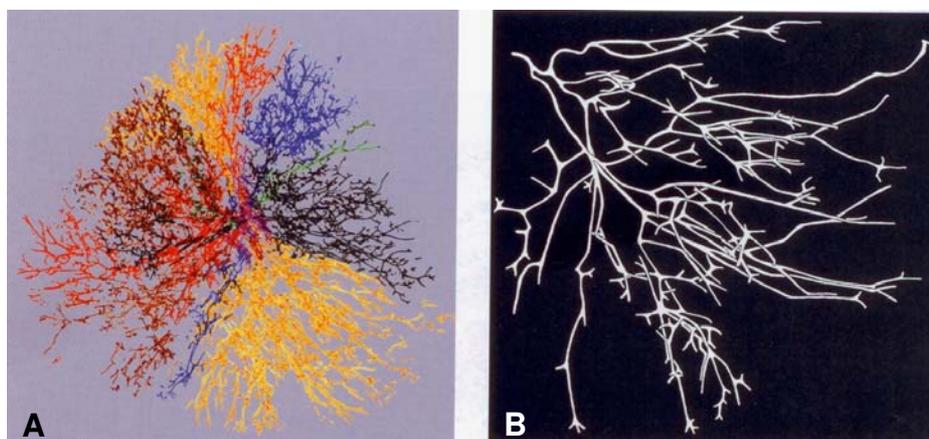
Uma das explicações para essa inconsistência da citologia por punção com agulha fina, comparada aos achados histopatológicos, pode ser a superposição de elementos dificultando o diagnóstico, especialmente nos papilomas benignos e nos carcinomas papilíferos de baixo grau, podendo ainda alguns papilomas apresentar aparências citológicas indistinguíveis do carcinoma *in situ* (MCKINNEY; FECHNER, 1995). Dessa forma, todas as lesões que exibem padrão papilífero à citologia por punção com agulha fina ou descarga devem ser biopsiadas (JAYARAM; ELSAYED; YACCOB, 2007; MEHERBANO *et al.*, 2006).

Conduta conservadora nas descargas não sanguinolentas pode ser considerada em pacientes sem outro sinal clínico ou radiológico de malignidade (DILLON *et al.*, 2006). No entanto, os dados da presente amostra parecem não apoiar essa recomendação, visto que duas pacientes com descarga cristalina tiveram diagnóstico de papiloma associada a carcinoma, identificado ao exame histopatológico, analogamente ao que ocorreu a pacientes com descarga sanguinolenta. Além do mais, a mamografia e a ultra-sonografia não distinguem com confiabilidade lesões mamárias papilíferas benignas das malignas (VALDES *et al.*, 2007). Por esse motivo, não parece prudente a recomendação de Dillon *et al.* (2006) na presença de descargas mamárias espontâneas uniductais, devendo-se prosseguir a investigação diagnóstica.

O volume de tecido mamário que pode ser comprometido pela proliferação epitelial papilomatosa pode variar grandemente, de acordo com o tamanho do sistema ductal envolvido. Dessa forma, se uma lesão papilomatosa surgir dentro de um pequeno sistema ductal, não se espera que este se propague através de um grande volume mamário. Contrariamente, a ocorrência de uma

lesão papilomatosa muito extensa pode refletir a colonização de um sistema ductal dominante.

Uma outra explicação para tal disseminação extensa seria a existência de anastomoses entre os diferentes sistemas ductais, embora a existência dessas seja ainda assunto controverso (Ilustração 25). Caso os sistemas ductais sejam realmente independentes uns dos outros, então definir suas fronteiras antes da cirurgia para uma lesão intraductal, como os papilomas, poderia ajudar a conquistar uma completa remoção do lobo afetado, poupando o tecido sadio (GOING; MOFFAT 2004; LOVE; BARSKY 1996; OHTAKE *et al.*, 2001).



**Ilustração 32 – Esquema da anatomia lobar da mama humana**

LEGENDA: (A) anatomia lobar da mama humana normal reconstruída através de métodos gráficos identificando diferentes sistemas ductais individuais; (B) sistema ductal único completo

FONTE: Modificado de Going, Moffat, (2004)

Apesar da maioria dos papilomas intraductais não atingirem grandes dimensões e nem sequer formar tumores palpáveis, é importante lembrar que estes podem formar grandes massas tumorais. Haangensen *et al.* (1951) relataram caso de papiloma benigno intraductal de grande volume (13 cm), localizado em região central superior da mama esquerda, que foi erroneamente diagnosticado como carcinoma papilífero, em exame intra-operatório de congelação. No presente estudo, o maior volume mamário comprometido, correspondente à região retroareolar e quadrante superior interno da mama

esquerda, mediu 7,8 cm, estando envolvido por papiloma periférico associado a carcinoma papilífero, com áreas papilíferas e cribriformes de padrão apócrino.

De acordo com o relato de Haangensen *et al.* (1951), a maioria das lesões papilíferas, com ampla disseminação pela mama envolvendo uma grande área de sua periferia, prova ser carcinomas papilíferos. Vale salientar ainda que as lesões papilíferas benignas podem ocasionar sinais de retração da pele mamária sobrejacente e alterações mamilares, as quais, associadas a uma descarga papilar sanguinolenta, podem provocar grande ansiedade tanto para a paciente como para o mastologista. Esses sinais de retração são provocados pela fibrose periductal e do tecido mamário adjacente. Esta informação tem importante aplicação clínica. A não identificação ou o isolamento inadequado dos ductos que contêm o papiloma; dificuldade de julgar com precisão a extensão da lesão; a multiplicidade da lesão, a extensa ramificação ao longo dos ductos e a falta de margens adequadas são fatores que podem prejudicar a ressecção completa do papiloma, favorecendo sua recidiva, bem como permitindo que o tecido tumoral remanescente, mesmo que inicialmente benigno, possa prosseguir sua evolução e sofrer transformação maligna (GRYNBERG *et al.*, 2007).

Outro aspecto igualmente importante na ressecção de lesões papilíferas é o estado das margens. Em série de casos de Murad *et al.* (1981), houve relato que, em 11 pacientes com papilomas múltiplos tratados com excisão local, cinco desenvolveram lesões recorrentes, por vezes múltiplas, similares em complexidade com o processo original e, freqüentemente, com maior proliferação. Dessa forma, a avaliação de margens deve ser de particular interesse nos casos de papilomas múltiplos, visto sua maior incidência de recidiva e associação com carcinoma, muito embora alguns trabalhos relatem também associação ou recidiva tumoral maligna pós-ressecção, em casos de papiloma intraductal central (HAAGENSEN, 1989; HAAGENSEN *et al.*; 1951; DONNELLY, 1949; GUTMAN *et al.*, 2003; MOORE *et al.*, 1961).

Cabe então discutir os achados histopatológicos dos papilomas, com ênfase nos aspectos que pareceram mais interessantes, ainda que não estivessem presentes na literatura consultada.

O uso do termo epiteliose-papilomatose proposto por alguns autores (AZZOPARDI, 1979; FOOTE; STEWART, 1945; IBARRA, 2006) para a hiperplasia epitelial intraductal sem atipias, por vezes com formações papilíferas sem eixo conjuntivo em pequenos ductos, d ctulos e lóbulos, é controversa. Os achados do presente estudo permitem concordar com Tavassoli (1999a) ao empregar o termo papilomatose como sin nimo para papilomas múltiplos, definindo assim essa lesão, microscopicamente, como uma prolifera o simultânea e multifocal (contrariamente ao papiloma central) de estruturas papilares, com eixo fibrovascular dentro de várias unidades ductolobulares terminais, com ou sem extensão para dentro dos ductos terminais adjacentes ou ductos maiores. No entanto vale salientar que a hiperplasia epitelial localizada na UDLT foi freqüentemente vista nos casos de papilomas periféricos, sendo considerada por Ohuchi *et al.* (1984a) como uma condi o pr -papilomatosa, ou seja, um estágio precoce do papiloma que   medida que cresce e aumenta em tamanho, ao longo dos ductos, são requeridos eixos fibrovasculares para oferecer suporte a uma estrutura mais complexa, dando origem ao papiloma propriamente dito.

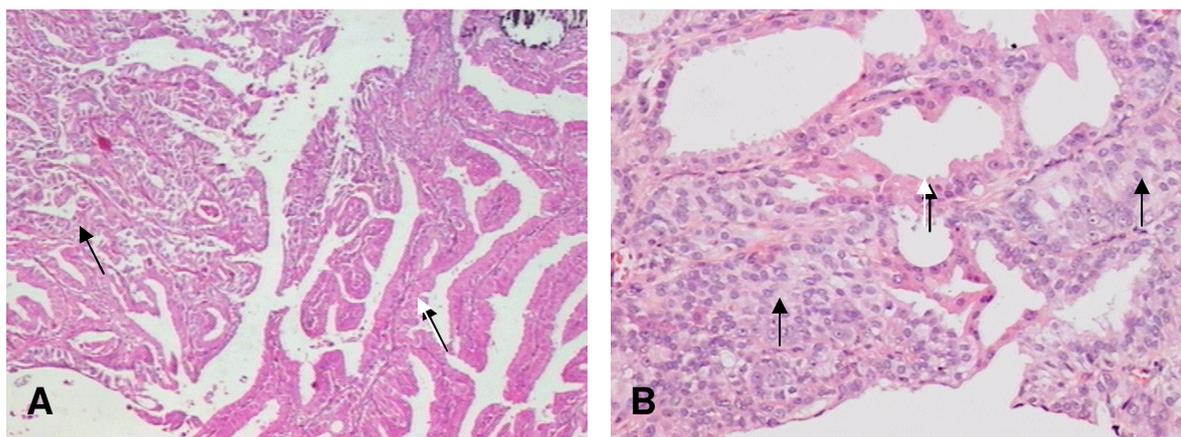
Em trabalho de Stout e Stewart (1950) sobre 125 pacientes com diagnóstico de papilomas benignos, em sete pacientes, foi observada presença de carcinoma subseqüente, próximo   área do papiloma previamente ressecado. Desses casos, foi realizada revisão em seis, sendo observado que cinco desses, na verdade, eram carcinomas e um confirmou ser papiloma. Menos de 5% das pacientes desenvolveram carcinoma mamário, após a excisão do papiloma, e aproximadamente a metade dos cânceres subseqüentes foi detectada na mama oposta. Em alguns casos, a proximidade do carcinoma com o papiloma era tão ótima que eles eram considerados como parte de uma mesma lesão. Essa mistura dos dois processos seria a evidência de um carcinoma surgindo em um papiloma, sendo, usualmente, o componente carcinomatoso dessas lesões *in situ* (intraductal) (MORE; PEARCE, 1961).

Foi interessante identificar que, dentre os casos do presente trabalho, nos carcinomas papilíferos, as prolifera es atípicas freqüentemente apresentaram padrão apócrino, tal como referido por Raju e Vertes (1996) e

Haangensen (1989) ao relatar uma série de casos. No entanto diferiu do que enunciou Tavassoli (1999a), ao afirmar que células apócrinas metaplásicas estão ausentes como uma segunda população, nos carcinomas papilíferos, assim como não concordou com Kraus e Neubecker , em 1962, ao estabelecerem os critérios histológicos para diferenciação entre lesões papilíferas benignas e malignas, afirmam ser a presença de metaplasia apócrina característica exclusiva das lesões papilíferas benignas.

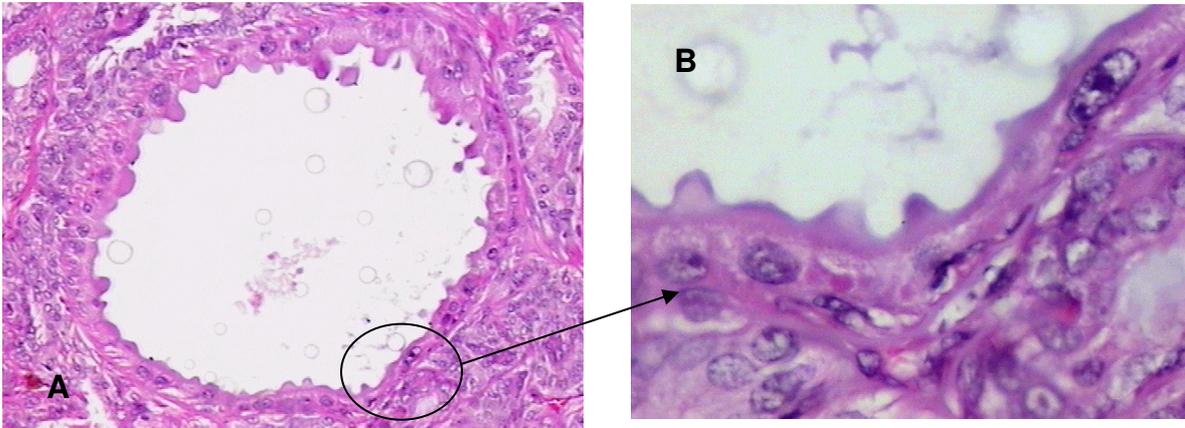
Atualmente, as pesquisas indicam que algumas lesões mamárias epiteliais apócrinas benignas sejam de origem clonal, podendo assim serem consideradas como lesões pré-malignas ou precursoras de carcinoma. A adenose e a hiperplasia apócrinas parecem demonstrar uma oncoproteína anormal e sua expressão relacionada à apoptose, associada a alto nível de proliferação. Esse aumento da celularidade e da atipia arquitetural pode indicar um risco aumentado para o desenvolvimento de carcinoma apócrino (ZAGORIANAKOU *et al.*, 2006).

Em alguns casos da presente pesquisa, observou-se íntima associação de hiperplasia epitelial apócrina atípica ou típica com o carcinoma apócrino, parecendo corroborar as evidências histológicas de transição de metaplasia apócrina para carcinoma apócrino, descritas por Yates e Ahmed (1988), Haagensen *et al.* (1981) e Page *et al.* (1978) (Ilustrações 26 e 27).



**Ilustração 33 - Transição de carcinoma papilífero intraductal de padrão apócrino com áreas de hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina típica**

LEGENDA: A - Seta de cor branca – área de metaplasia papilífera apócrina típica. Seta de cor preta: carcinoma papilífero apócrino (HE 100X); B - Carcinoma cribriforme papilífero misturado com áreas de metaplasia apócrina (seta de cor branca – área de metaplasia papilífera apócrina típica. seta de cor preta: carcinoma papilífero apócrino) (HE 400X)



**Ilustração 34 - Área de metaplasia apócrina atípica em meio a carcinoma papilífero de padrão apócrino intraductal**

LEGENDA: Observar detalhe em maior aumento, da área de metaplasia apócrina atípica. (A) HE 400X, (B) HE 1000X

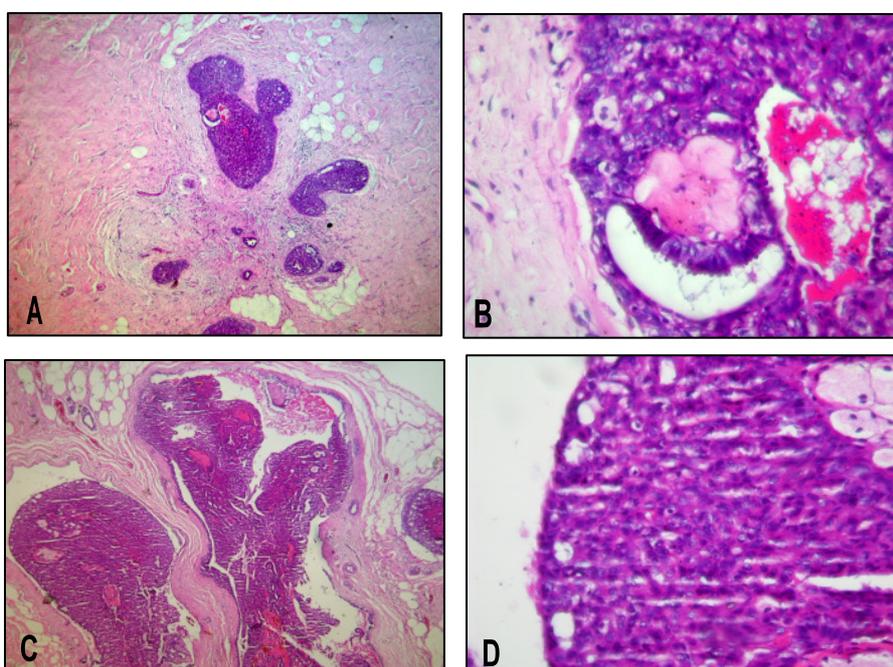
FONTE: Fotos do Autor

A natureza e o potencial biológico das células apócrinas ainda é um tema controverso, que tornam essencial o patologista descrever no laudo histopatológico a presença de metaplasia apócrina, quando esta estiver fazendo parte do papiloma e houver associação com atipia e com padrões epiteliais proliferativos complexos, pois, quando encontrados, uma conduta conservadora e seguimento clínico devem ser realizados.

Embora alguns autores tenham estabelecido um consenso de definir papiloma múltiplo como, no mínimo, a presença de cinco papilomas claramente separados dentro de um segmento mamário localizado, não é tão fácil definir sua origem do ponto de vista histológico (SAPINO *et al.*, 1996), pois uma lesão, que pode parecer múltipla em uma determinada secção, seja, na verdade, uma lesão única, com múltiplas ramificações ductais.

Aceitando os conceitos propostos no trabalho de Ohuchi (1984b), no presente trabalho admitiu-se como papiloma periférico quando da presença de papiloma em alguma unidade ducto-lobular terminal e papiloma central, quando presente dentro de um ducto subsegmentar ou segmentar, independente do número de lesões presentes, priorizando assim a origem da lesão.

É importante lembrar que a lesão pode aumentar de tamanho dentro da unidade ductolobular terminal, de forma a distendê-la a tal ponto que dificulte a identificação de tratar-se de uma UDLT desdobrada (*unfolded DLTU*) ou ductos de maior calibre (Ilustração 28). Assim sendo, pode, na presente pesquisa, ter ocorrido a classificação de alguns papilomas periféricos como centrais, o que não parece comprometer a veracidade do trabalho como um todo. Não se pode afastar também a possibilidade, não comentada em outros artigos consultados, de associação de papilomas centrais e periféricos em um mesmo segmento mamário.



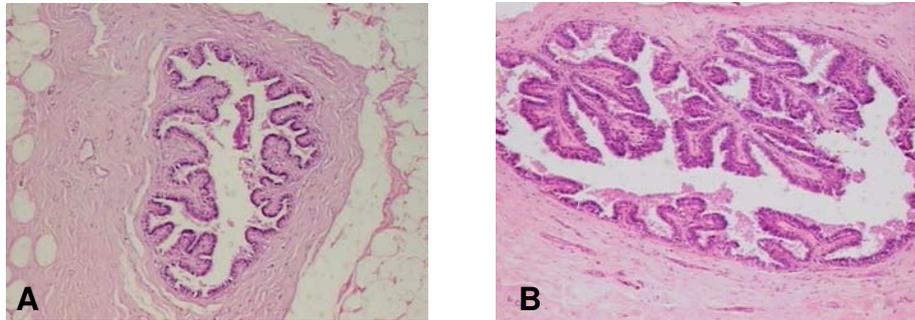
**Ilustração 35 – Papilomas de tipo periférico estendendo-se a ductos de maior calibre com hiperplasia epitelial típica intensa**

LEGENDA: A – Origem em unidade ductolobular terminal. Observar princípio de desdobramento do lóbulo (HE, 25X); B – Notar, no meio da proliferação, eixo conjuntivo hialinizado (HE, 400X); C – Extensão a ductos sub-segmentares (HE, 100X); D – Aspecto da hiperplasia típica. Notar população celular heterogênea, microlumens irregulares com tendência a distribuição periférica (HE, 400X)

FONTE: Fotos do Autor

As projeções convolutas habituais do epitélio e do tecido conjuntivo dos ductos lactíferos podem ser acentuadas em determinados casos, com a possibilidade de mimetizar uma lesão papilífera verdadeira (Ilustração 29). A noção do posicionamento da clivagem da peça cirúrgica, bem como a presença de feixes de musculatura lisa no tecido conectivo adjacente, irá ajudar na

identificação do ducto como sendo de origem lactífera e de sua proximidade da papila mamária.



**Ilustração 36 – A. Coortes transversais de ductos mamários lactíferos. Com acentuado epitélio convoluto em figura B**

LEGENDA: (A) HE 100X, (B) HE 100X

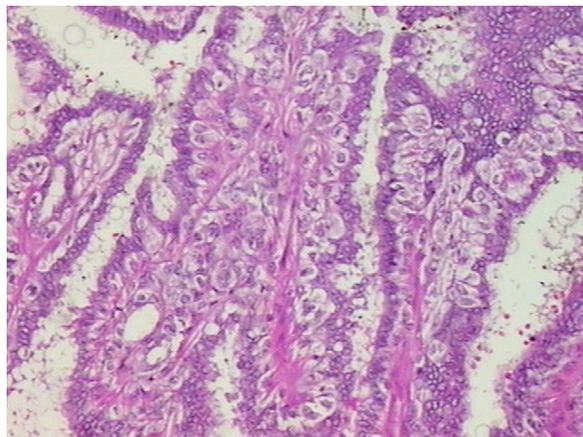
FONTE: Fotos do Autor

A constatação dos diferentes padrões arquiteturais observados que os papilomas podem adquirir ao longo do trajeto ductal, além do padrão papilar clássico, é de fundamental importância na formação de um anatomopatologista em mastologia, pois essa noção prévia da heterogeneidade arquitetural, que essa lesão possui, poderá evitar erros diagnósticos.

A presença e a distribuição de células mioepiteliais ocorrem caracteristicamente de maneira uniforme e proporcional no epitélio de lesões epiteliais papilíferas benignas. Todavia há variação no diâmetro destas células mioepiteliais, acompanhando as variações arquiteturais do papiloma (Ilustração 30). Do mesmo modo, essas células podem sofrer um supercrescimento em lesões papilíferas que apresentam áreas de carcinoma (PAPOTTI *et al.*, 1983) (Ilustração 31). A presença de células mioepiteliais em algumas partes da lesão papilífera remanescente não deve impedir o reconhecimento do elemento carcinomatoso, já que o subdiagnóstico deste resultará em tratamento inadequado.

No presente estudo, foi observado um caso de papiloma periférico, associado ao carcinoma, no qual uma das lesões exibia áreas remanescentes de benignidade, associadas à hiperplasia de células mioepiteliais, correspondendo a cerca de 30% da lesão. Chama assim a atenção da possibilidade de um falso

diagnóstico de benignidade que poderia ocorrer numa *core biopsy*, caso a punção biópsia tivesse sido realizada em dita área, o que indicaria erroneamente a conduta expectante.



**Ilustração 37 – Área de acentuada hiperplasia em células mioepiteliais remanentes fazendo parte de carcinoma papilífero dominante**

LEGENDA: HE 400X

FONTE: Foto do Autor

É de grande importância o reconhecimento da possibilidade da associação de hiperplasia epitelial intraductal com formação de lúmens secundários, ou sólida, florida, típica, em áreas do papiloma, a fim de evitar confusão diagnóstica com carcinoma intraductal cribriforme ou sólido de baixo grau. Um importante achado que pode impedir esse erro é a presença de eixos fibrovasculares no meio da proliferação epitelial, bem como o padrão clássico citoarquitetural da hiperplasia do tipo usual florida, indicando que, na verdade, trata-se de papiloma com acentuada hiperplasia do epitélio e obstrução dos ductos, como verificado nesta pesquisa.

Cinqüenta por cento dos casos de carcinoma, associados a papiloma ou presentes no tecido perilesional, exibiram um grau nuclear elevado (Grau 03), com marcado pleomorfismo, contornos irregulares e cromatina grosseira, não sendo, assim, difícil estabelecer a presença de carcinoma intraductal nessa amostra.

A presença de mitoses não foi exclusiva das áreas papilares carcinomatosas ocorrendo também em áreas benignas. Significa dizer que,

embora a presença de mitoses possa chamar a atenção do patologista, não deve ser mais valorizada que o grau nuclear na confirmação da suspeita de malignidade.

MacGrogan e Tavassoli (2003) sugerem que a recorrência dos papilomas está relacionada à presença de lesões proliferativas mamárias (incluindo hiperplasia ductal usual, hiperplasia ductal atípica e neoplasia lobular) no tecido mamário adjacente. Tavassoli (1999a) ainda sugere que o risco de carcinoma subsequente está baseado na presença de atipias em ductos adjacentes ao papiloma.

Os carcinomas podem surgir no interior como próximos às áreas envolvidas pelos papilomas benignos pré-existentes (ALI-FEHMI *et al.*, 2003). A extensão da lesão atípica ou carcinomatosa que envolve o papiloma é variável podendo ser parcial, dominante ou completa (CARTER *et al.*, 1983; LEIKOWITZ *et al.*, 1994), inclusive havendo a possibilidade de coexistência de carcinoma intraductal envolvendo ductos do parênquima adjacente ou de algum componente invasor periférico (IVAN *et al.*, 2004).

Diante desses fatos, os pacientes que exibem diagnóstico histopatológico de papiloma devem ter o máximo de material da biópsia incluído em parafina, com a finalidade de cuidadosa avaliação histológica do tecido mamário adjacente, procurando lesões associadas, particularmente em caso de papiloma periférico. Essa avaliação segura permite a indicação correta de seguimento, no que beneficia o paciente, mas, por outro lado, significa dizer que os papilomas são lesões com diagnóstico de alto custo, quando comparadas a outras lesões da mama. Esse custo deriva da necessidade de processar diversos blocos de parafina, efetua um grande número de cortes e, conseqüentemente, deve analisar diversas lâminas.

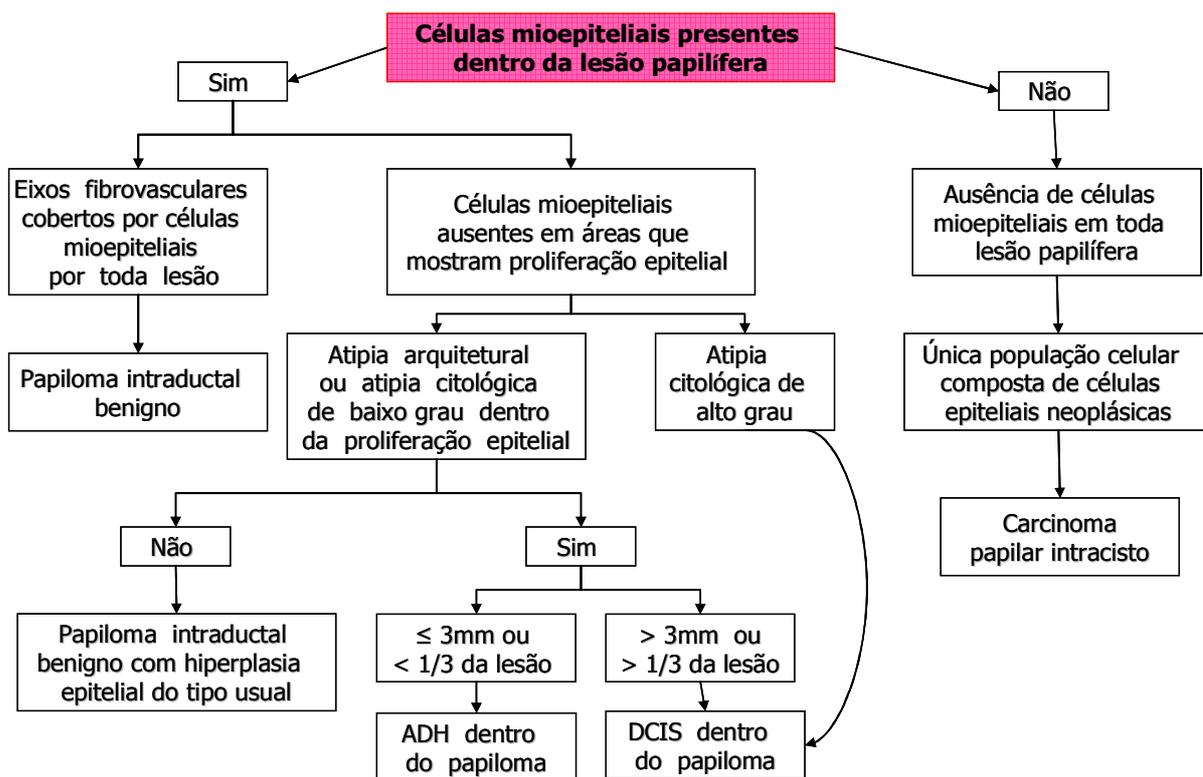
Nesse caso, o aumento do trabalho para diagnóstico não é objeto de remuneração por parte dos convênios de saúde, já que há um pagamento fixo para exame anatomopatológico, independente da complexidade que o diagnóstico da lesão envolve. Esse aspecto deve ser ressaltado, porque pode atuar como o desafio de o patologista aceitar arcar com grande parte do custo operacional, para beneficiar ao paciente.

A literatura consultada relata perda total ou quase total da camada de células mioepiteliais nos carcinomas papilares não invasivos e nas áreas de predomínio de crescimento epitelial atípico (SCHNITT, 2005; TROXELL *et al.*, 2006).

Por esse motivo, a identificação das células mioepiteliais é de especial importância. Deve-se associar uma observação microscópica detalhada à imunomarcagem pela calponina e o p63, por se mostrarem bastante úteis no delineamento das lesões papilíferas com atipias.

Com base nos achados do presente trabalho e das evidências na literatura consultada, foi possível estabelecer um fluxograma de ajuda no diagnóstico de lesões papilíferas, a partir do achado de células mioepiteliais

#### Fluxograma para diagnóstico de lesões papilíferas



(Ilustração 38).

#### Ilustração 38 – Fluxograma de diagnóstico das lesões papilíferas baseado na presença de células mioepiteliais

FONTE: Adaptado de Mulligan e O'Malley (2007)

A imunomarcção com a calponina e o p63 deve ser assim utilizada como um complemento da certificação diagnóstica de todas as lesões papilíferas, para definir seu real potencial biológico.

Em relação à imunomarcção pela GCDFP-15 e o receptor de andrógeno, identificou-se marcação heterogênea nos carcinomas apócrinos. Essa diferença de expressão citoplasmática para a GCDFP-15 e nuclear para marcação de receptor de andrógeno do carcinoma apócrino pareceu refletir que as alterações moleculares para o fenótipo apócrino não ocorreram de forma homogênea nesses casos.

O presente trabalho deixou evidentes as dificuldades envolvidas no diagnóstico dos papilomas, mas reforçou a idéia da necessidade de excisão dessa lesão, evitando assim as recidivas e a evolução para malignização.

## 7 CONCLUSÕES

As 54 pacientes caracterizaram-se por idade média de  $50,9 \pm 11,3$  anos, variando entre 23 e 83 anos, das quais 4 (7,4%) com diagnóstico de papiloma central e igual número com papiloma periférico, tinham história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro ou segundo grau.

Houve predomínio em mama direita de papilomas centrais (60%) e periféricos (64,3%), predominantemente em quadrante central, independente do tipo de papiloma ser central ou periférico (57,1% e 78,7% em mama direita e esquerda, nos papilomas centrais, e 55,6% e 60%, nos papilomas periféricos, respectivamente).

Dos prontuários das pacientes analisadas, foi possível identificar 2 (3,7%) pacientes com papiloma central bilateral e 1 (1,8%) paciente com papiloma periférico bilateral. A estes, associaram-se dois casos com papiloma periférico ipsilateral.

A descarga papilar foi a queixa mais freqüente, isolada ou associada a palpabilidade tumoral ou alterações de pele, (24 casos; 38,1%), predominando em papilomas periféricos (13 casos; 54,2%), enquanto que o tumor palpável foi mais freqüente nos papilomas centrais (10 contra 8 nos periféricos), embora tenham representado mesmo percentual do total de cada tipo (28,6%). Houve dois casos de inversão mamilar, um dos quais associado a descarga papilar, e um caso de desvio do mamilo, também associado a descarga papilar.

Quanto à recidiva, houve dois casos com uma recidiva de papilomas periféricos; um caso com duas recidivas de papiloma central e um caso com quatro recidivas do tipo central.

Quanto aos achados ultra-sonográficos e mamográficos, identificou-se que, dentre os 53 casos com referência de ultra-sonografia no prontuário, em 8 (15,1%), o achado de ectasia ductal com nódulo sólido intraductal concordou com os achados histopatológicos, discordando ou sendo impreciso nos demais casos.

À mamografia, o índice de concordância entre BIRADS® 4 ou 5 e os achados de carcinoma por exame histopatológico igualou-se a 12,5%.

O padrão morfológico mais freqüente dos papilomas foi o padrão papilar clássico presente em 58 casos (92,1%). O segundo padrão morfológico mais comum foi a hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina típica presente em 26 casos (41,3%).

Os padrões papilífero cribriforme apócrino (34%) e o padrão papilífero apócrino (26%) predominaram dentre os casos de carcinoma intraductal associado a papiloma.

Empregando a coloração por imuno-histoquímica com os marcadores calponina e p63, seis casos de carcinoma associado a papiloma e um de carcinoma intra-ductal perilesional a papiloma mostraram camada mioepitelial presente no contorno ductal e atenuação ou desaparecimento da camada de células mioepiteliais nas áreas de proliferação epitelial atípica intra-luminal. Nos seis casos positivos para a GCDFP-15, a expressão ocorreu nas áreas de metaplasia apócrina benigna e também em áreas de metaplasia apócrina com atipia, de forma focal em relação à totalidade da neoplasia papilar. Houve positividade para receptor de andrógeno em 4 (66%) de seis casos.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS <sup>1</sup>

Abreu e Lima MCC, Gobbi H, Giannotti Filho O, Alvarenga M. Lesões benignas não neoplásicas e neoplasias da mama. In: Bacchi CE, Almeida PCC, Franco M. Manual de padronização de laudos histopatológicos - Sociedade Brasileira de Patologia. 3<sup>nd</sup> ed. cap. 25. São Paulo: Reichmann & Autores Editores 2005:245-281.

Abreu e Lima MCC; Carvalho Filho IR, Lima PA. Neoplasias papilares intraductais e intracísticas da mama: diagnóstico diferencial, significado clínico e causas de erro no diagnóstico histopatológico. Rev Soc Bras Cancerol 2005;32: 242-252.

Akiyama F, Sakamoto G. Histopathological diagnosis of papillary lesions of the breast. Gan To Kagaku Ryoho 1995;22:32-35.

Al Sarakbi W, Worku D, Escobar PF, Mokbel K. Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality. Int Seminars Surg Oncol 2006;3:1.

Ali-Fehmi R, Carokin K, Wallis T, Visscher DW. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. Hum Pathol 2003;34:234-239.

Andrea CE, Sobral ACL, Costa ESM, Totsugui JT, Araújo SR, Collaço LM. Citologia do derrame papilar. J Bras Med Lab 2006;42(5):333-337.

Axelrod. Nipple discharge. Am J Surg 1954;87:247.

Azzopardi JG. Problems in breast pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1979:213-214.

Ballesio L, Maggi C, Savelli S, Angeletti M, Rabuffi P, Manganaro L, *et al.* Adjunctive diagnostic value of ultrasonography evaluation in patients with suspected ductal breast disease. Radiol Med 2007;112:354-365.

Bibbo M, Hanau C. Cytopathology of the breast. In: Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2<sup>nd</sup> ed. London: Appleton Lange, 1999:75-96.

Bloodgood JC. Borderline breast tumors. Encapsulated and non-encapsulated cystic adenomata, observed from 1890 to 1931. Am J Cancer 1932;16:103-176.

Cabiogiu N, Hunt KK, Singletary SE, Stephens TW, Marcy S, Meric F, *et al.* Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. J Am Coll Surg 2003;196(3):354-364.

---

<sup>1</sup> Referências Bibliográficas redigidas no Sistema do *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Calhoun BC, Jensen RA, Simpson JF, Sanders ME, Page DL. Encysted (non invasive) papillary carcinomas are associated with pseudoinvasion more often than microinvasion. *Mod Pathol* 2005;18(114), supp 1:28.

Cardenosa G, Eklund GW. Benign papillary neoplasms of the breast mammographic findings. *Radiology* 1991;181:751-755.

Carder PJ, Garvican J, Haigh I, Liston JC. Needle core biopsy can reliably distinguish between benign and malignant papillary lesions of the breast. *Histopathology* 2005;46:320-327.

Carter D, Orr SL, Merino MJ. Intracystic papillary carcinoma of the breast, after mastectomy, radiotherapy or excisional biopsy alone. *Cancer* 1983;52:14-19.

Chaudary MA, Millis RR, Davies GC, Hayward JL. Nipple discharge, the diagnostic value of testing for occult blood. *Ann Surg* 1982;196(6):651-655.

Collins LC, Carlo VP, Hwang H, Barry TS, Gown AM, Schnitt ST. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol* 2006;30(8):1002-1007.

Dabbs DI. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone Elsevier 2006:699-745.

Dawson AE, Mulford DK. Benign versus malignant papillary neoplasms of the breast. diagnostic clues in fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1994;38:23-28.

Di Cristofano C, Mrad K, Zavaglia K, Bertacca G, Aretini P, Cipollini G, *et al.* Papillary lesions of the breast: a molecular progression? *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(1):71-76.

Di Pietro S, Coopmans de Yoldi G, Bergonzi S, Gardani R, Clemente C. Nipple discharge as a sign of preneoplastic lesions and occult carcinoma of the breast: clinical and galactographic study in 103 consecutive patients. *Tumori* 1979;65(3):317-324.

Dietz JR, Crowe JP, Grundfest S, Arrigan S, Kim JÁ. Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge. *Surgery* 2002;132:582-587.

Dillon MF, Mohd Nazri SR, Nasir S, McDermott EW, Evoy D, Crotty TSB, Ohiggins N, Hill ADK. The role of major duct excision and microdochectomy in the detection of breast carcinoma. *BMC Cancer* 2006;6:164.

Dinkel HP, Trusen A, Gassel AM, Rominger M, Lourens S, Muller T, Tschammler A. *Br J Radiol* 2000;73(871):706-714.

Donnelly BA. Nipple discharge. *Ann Surg* 1950;131(3):342-355.

Ellis IO, Elston CW, Pinder SE. Papillary lesions. In: Elston CW, Ellis IO (eds.). *The Breast* 1998:133-146.

Estes AC, Phillips C. Papilloma of lacteal duct. *Surg Gynecol Obstet* 1949;89:345-348.

Fariselli G. Clinica della patologia benigna. In: Galante EM (ed). *La patologia mamaria dell'età senile*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1998:43-50.

Faucz RS, Hidalgo RT, Urban LABD. Papilomatose múltipla e recorrente unilateral: Avaliação pelos métodos de imagem. *Radiol Bras* 2002;35(1):59-61.

Fleming e Drosd. Benign and precancerous lesions of the breast. *Practl Management South M J* 1954;47:922.

Florio MG, Manganaro T, Pollicino A, Scarfo P, Micali B. Surgical approach to nipple discharge. a ten-year experience. *J Surg Oncol* 1999;71(4):235-238.

Foote FW, Stewart FW. Comparative studies of cancerous versus non-cancerous breasts. *Ann Surg* 1945;121:6-53.

Francis A, England D, Rowlands D, Bradley S. Breast papilloma: mammogram, ultrasound and MRI appearances. *The Breast* 2002;11:394-397.

Funderburk WW *et al.* Evaluation of nipple discharge in benign and malignant diseases. *Cancer* 1969;24(6):1290-1296.

Ganesan S, Karthik G, Jodhi M, Damodaran V. Ultrasound spectrum in intraductal papillary neoplasm of breast. *British J Radiol* 2006;79:843-849.

Gatalica Z. Immunohistochemical analyzes of apocrine breast lesions. Consistent over-expression of androgen receptor accompanied by the loss of estrogen and progesterone receptors in apocrine metaplasia and apocrine carcinoma in situ. *Pathol Res Pract* 1997;193:753-758.

Geschickter CF. *Diseases of the breast*. Philadelphia: JB Lippincott and Co, 1945.

Going JJ, Moffat DF. Escaping from flatland. Clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions. *J Pathol* 2004;203:538-544.

Grynberg M, Graesslin O, Teysse J, Birembaut P, Quereux C. Multiple recurrent papillomas of the breast: case report. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35(2):125-128.

Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006;11:435-449.

Gutman H, Schachter J, Wasserberg N, Shechtman I, Greiff F. Are solitary breast papillomas entirely benign? *Arch Surg* 2003;138(12):1330-1333.

Haagensen CD, Bodian C, Haagensen, DE. Breast carcinoma risk and detection. Philadelphia: WB Saunders.1981:1-146

Haagensen CD, Stout AP, Phillips JS. The papillary neoplasms of the breast. I. Benign intraductal papilloma. *Ann Surg* 1951;133:18-36.

Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia: WB Saunders 1956:87-145, 247-270, 421.

Haagensen CD. Doenças da mama. 3<sup>nd</sup> ed. São Paulo: Roca. 1989.

Halbe HW. Tratado de Ginecologia. São Paulo: Roca. 1993;l.

Harjit K. *et al.* Multiple papilomas of the breast. is current management adequate. *Breast* 2006;15(6):777-781.

Hebert E, Madalin O, Clagett T, McDonald JR. Lesions of the breast associated with discharged from the nipple. *Ann Surg* 1957;146(5):751-763.

Hirai A, Kohno N, Nishihara T, Kaneda K, Nakae S, Kawamura T, *et al.* A case of intraductal papilloma of breast in advanced age. *Kobe J Med Sci* 1998;44(3):127-133.

Hoda SA, Roden PP. Practical considerations in the pathologic diagnosis of needle core biopsies of breast. *Am J Clin Pathol* 2002;118:101-108.

Hunerbein M, Raubach M, Gebauer B, Schneider W, Schalg PM. Ductoscopy and intraductal vacuum assisted biopsy in women with pathologic nipple discharge. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99(3):301-307. 3

Hussain AN, Policarpo C, Vicent MT. Evaluating nipple discharge. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(4):278-283.

Ibarra JA. Papillary lesions of the breast. *Breast J* 2006;12(3):237-251.

Ishihara A, Kobayashi TK. Infarcted intraductal papilloma of the breast.cytologic features with stage of infarction. *Diagn Cytopathol* 2006;34(5):373-376.

Ivan D, Selinko V, Sahin A, Sneige N, Middeton LP. Accuracy of core needle biopsy diagnosis in assessing papillary lesions: histologic predictors of malignancy. *Mod Pathol* 2004;17:165-171.

Jacobs T W, Connolly M, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002;26:1095-1110.

Jacobs TW. Papillary lesions of the breast. Handout-short course. USCAP - 94 Annual Meeting, San Antonio. Texas 2005.

Jayaram G, Elsayed EM, Yaccob RB. Papillary breast lesions diagnosed on cytology.profile of 65 cases. *Acta Cytol* 2007;51(1):3-8.

- Jeffrey PBL, Ljung BM. Benign and malignant papillary lesions of the breast. A cytomorphicologic study. *Am J Clin Pathol* 1994;101(4):500-507.
- Jiao UF, Nakamura S, Oikawa T, Sugai T, Uesugi N. Sebaceous gland metaplasia in intraductal papilloma of the breast. *Virchows Arch* 2001;438(5):505-508.
- Johnson TL, Kini SR. Cytologic and clinicopathological features of abnormal nipple secretions. 225 cases. *Diagn Cytopathol* 1991;7:17-22.
- Judd ES. Intra canalicular papillomas of the breast. *Lancet* 1917;37:141.
- Kalisher L, Rickert RR, Sharo RJ. Solitary peripheral papilloma of the breast: a radiologic-pathologic correlation of a benign lesion that may mimic cancer on mammography. *Am J Roentgenol* 1998;171:605-609.
- Kilgore AR, Fleming R, Ramos N. The incidence of cancer with nipple discharge and the risk of cancer in the presence of papillary disease of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1953;96:649-660.
- Kobayashi TK, Ueda M, Nishino T, Watanabe S, Yakushi JIM. Spontaneous infarction of an intraductal papilloma of the breast. Cytological presentation on fine needle aspiration. *Cytopathology* 1992;3(6):379-384.
- Kopans DB. *Imagem da mama*. 2<sup>nd</sup> ed. Rio de Janeiro: MEDSI 2000.
- Kopans DB. The breast cancer screening controversy: lessons to be learned. *J Surg Oncol* 1998;67(3):143-159.
- Kraus FT, Neubecker RD. The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. *Cancer* 1962;15:444-455.
- Lam WWM, Chu WCW, Tang APY, *et al*. Role of radiologic features in the management of papillary lesions of the breast. *AJR* 2006;186:1322-1327.
- Lee WY. Cytology of abnormal nipple discharge. A cytohistological correlation. *Cytopathology* 2003;14(1):19-26.
- Leis Jr HP, Greene FL, Cammarata A, Hilfer SE. Nipple discharge surgical significance. *South Med J* 1988;81(1):20-26.
- Leikowitz M, Leikowitz W, Wargotz ES. Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol* 1994;25:802-809.
- Leis Jr HP. Management of nipple discharge. *World J Surg* 1989;13(6):736-742.
- Leveque J, Priou G, Palaric JC, de Korvin B, Marcorelles P, Poulain P. Nipple discharge without palpable tumor. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1990;85(5):329-335.

Lewis JT, Vierkant RA, Maloney SD, Hartmann LC, Visscher DW. Analysis of cancer risk among patients with papillary lesions of the breast. *Mod Pathol* 2005;18(172).supp 1: 40A.

Liberman L, Bracero N, Vuolo MA, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, *et al.* Percutaneous large-core biopsy of papillary breast lesions. *AJR* 1999;172:331-337.

Linger RA, Park WS, Man YG, Pham T, Macgrogan G, Zhuang Z, Tavassoli FA, Loh AT. 16p13 is a novel chromosomal alteration detected in benign and malignant microdissected papillary neoplasms of the breast. *Hum Pathol* 1998;29:1113-1118.

Locker AP, Galea MH, Ellis IO, Holliday HW, Elston CW, Blamey RW. Microdochectomy for single-duct discharge from the nipple. *Br J Surg.*1988;75(7):700-701.

Lorenzen JR, Gravdal JA. Bloody nipple discharge. *Am Fam Physician* 1986;34(1):151-154

Love SM, Barsky SH. Breast-duct endoscopy to study stages of cancerous breast disease. *Lancet* 1996;348:997-999.

MacGrogan G, Tavassoli FA. Central atypical papillomas of the breast. A clinicopathologic study of 119 cases. *Virchows Arch* 2003;443:609-617.

MacGrogan G. Non invasive papillary lesions of the breast. Handout. Companion Meeting International Society of Breast Pathology. USCAP-94<sup>th</sup> Annual Meeting. San Antonio. Texas. 2005.

Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast. A form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1237-1244.

Markopoulos C, Mantas D, Kouskos E, Antonopoulou Z, Lambadariou K, Revenas K, Papachristodoulou A. Surgical management of nipple discharge. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27(3):275-278.

Maygarden SJ, Novotny DB, Frable WJ. Subclassification of benign breast disease by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1994;38:115-129.

McKinney CD, Fechner RE. Papillomas of the breast. A histologic spectrum including atypical hyperplasia and carcinoma *in situ*. *Pathol Annu* 1995;30:137-178.

Meherbano KM, Jaywant M, Girish J, Kiran B, Sanjay K, Anjali J, *et al.* Solitary intraductal papilloma of the breast-a diagnostic dilemma and the role of conferencing between surgeons and cytologist. *Indian J Pathol Microbiol* 2006;49(4):582-585.

Moore SW, Pearce J, Ring E. Intraductal papilloma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1961;112:153-158.

Mosunjac MB, Lewis MM, Lawson D, Cohen C. Use of a novel marker, calponin, for myoepithelial cells in fine-needle aspirates of papillary breast lesions. *Diagn Cytopathol* 2000;23(3):151-155.

Mulligan AM, O'Malley FPO. Papillary lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2007;14(2):108-119.

Murad TM, Contesso G, Mouriesse H. Nipple discharge from the breast. *Ann Surg* 1982;195(3):259-264.

Murad TM, *et al.* Papillary tumors of large lactiferous ducts. *Cancer* 1981;48:122-133.

Murad TM, Swaid S, Pritchett P. Malignant and benign papillary lesions of the breast. *Hum Pathol* 1977;8:379-390.

Murray M, Copeland MM, Thomas G, Higgins TG. Significance of discharge from the nipple in nonpuerperal mammary conditions. *Ann Surg* 1960;151(5):638-648.

Nelson RS, Hoehn JL. Twenty-year outcome following central duct resection for bloody nipple discharge. *Ann Surg*.2006;243(4):522-524.

Nettler FH. Interactive Atlas of Human Anatomy – CD-ROM. 3th version, 1995.

O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2004;11(1):1-8.

Ohtake T, Kimijima T, Fukushima T. Computer-assisted complete three-dimensional reconstruction of the mammary ductal-lobular systems. implications of ductal anastomoses for breast-conserving surgery. *Cancer* 2001;91:2263-2272.

Ohuchi N, Abe R, Kasai M. Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast: a 3-D reconstruction study of 25 cases. *Cancer* 1984b;54:605-611.

Ohuchi N, Abe R, Takahashi T, Tezuka F. Origin and extension of intraductal papillomas of the breast: a three-dimensional reconstruction. *Breast Cancer Res Treat* 1984a;4(2).

Ohuchi N. Breast-conserving surgery for invasive cancer: a principle based on segmental anatomy. *Tohoku J Exp Med* 1999;188:103-118.

Orel SG, Dougherty CS, Reynolds C, Czerniecki BJ, Siegelman ES, Scnall MD. MR imaging in patients with nipple discharge: initial experience. *Radiology* 2000;216:248-254.

Otterbach F, Bankfalvi A, Bergner S, *et al.* Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000;37:232-240.

Oyama T, Koerner C. Non invasive papillary proliferations. *Semin Diagn Pathol* 2004;21:32-41.

Page DL, Dupont WD, Rogers LWRados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long term follow-up study. *Cancer* 1985;55:2698-2708.

Page DL, Rogers LW Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992;23:1095-1097.

Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996;78:258-266.

Page DL, Van der Zwaar R, Rogers LW, Williams LT, Walker WE, Hartmann WH. Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1978;61:1055-1063.

Papotti M, Gugliotta P, Eusebi V, Bussolati G. Immunohistochemical analysis of benign and malignant papillary lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1983;7:451-461.

Papotti M, Gugliotta P, Ghiringhello B. Association of breast carcinoma and multiple intraductal papillomas.an histological and imunohistochemical investigation. *Histopathology* 1984;8:963-975.

Paterok EM, Rosenthal H, Sabel M. Nipple discharge and abnormal galactogram. Results of long term study (1964-1990). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;50:227-234.

Philpotts le, Shaheen NA, Jain KS, Carter D, Lee CH. Uncommon high-risk lesions of the breast diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: clinical importance. *Radiology* 2000;216:831-837.

Pilleron JP. Nipple discharges without palpable tumor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1975;4 suppl 2:45-57.

Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, Valent F, Aprile G, Pertoldi B, *et al.* Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. *Oncology* 2003;65(4):311-315.

Putti TC, Pinder SE, Elston CW, Lee AHS, Ellis IO. Breast pathology practice: most common problems in a consultation service. *Histopathology* 2005;47:445-457.

Quadros LGA. Classificação BI-RADS® para laudos de mamografia. *Rev Bras Mastol* 2003;13:147.

Rabban JT, Koerner FC, Lerwill MF. Solid papillary ductal carcinoma in situ versus usual ductal hyperplasia in the breast: a potentially difficult distinction resolved by cytokeratin 5/6. *Hum Pathol* 2006;37(7):787-79

- Raju U, Vertes D. Breast papillomas with atypical ductal hyperplasia. A clinicopathologic study. *Hum Pathol* 1996;27:1231-1238.
- Resetskova E, Albarracin C, Sneige N. Collagenous spherulosis of breast. Morphologic study of 59 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2006;30(1):20-27.
- Rosen EL, Bentley RC, Baker JA, Soo MS. Imaging-guided core needle biopsy of papillary lesions of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1185-1192.
- Rosen PP. Rosen's breast pathology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Raven. 2001:77-119, 381-403.
- Sapino A, Botta G, Gassoni P, *et al.* Multiple papillomas of the breast: morphologic findings and clinical evolution. *Anat Pathol* 1996;1:205-218.
- Sauter ER, Schlatter L, Lininger J, Hewett JE. The association of bloody nipple discharge with breast pathology. *Surgery* 2004;136(4):780-785.
- Schnitt SJ. Role of immunohistochemistry in distinguishing between invasive breast cancer and mimics of invasion. Handout-short Course. USCAP – 94<sup>th</sup> Annual Meeting San Antonio. Texas. 2005.
- Selim AG, Ryan A; El-Ayat G, Wells CA. Loss of androgen receptor in apocrine metaplasia and apocrine adenosis of the breast: relation to oestrogen and progesterone receptors. *J Clin Pathol* 1999;52:838-841.
- Selland DL, Korbin CD, Lester SC, *et al.* Ginecomastoid hyperplasia: imaging findings in six patients. *Radiology* 2000;214:553-555.
- Seltzer MH, Perloff LT, Kelly RI, Fitts Jr WT. The significance of age in patients with nipple discharge. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131:519-522.
- Shah VI, Douglas-Jones AG, Rashid M, Morgan JM, Dallimore N. Use of immunohistochemistry reduces interobserver variation in classification of papillary breast lesions on *core biopsy*. *Mod Pathol* 2005;18(217)supp 1:50A.
- Silva HMS, Coelho Júnior JL, Ferrari BL. *Conduitas em Mastologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1<sup>nd</sup> ed. 2003:1-224.
- Simmons R, Adamovich T, Brennan M, Christos P, Schultz M, Eisen C, *et al.* Nonsurgical evaluation of pathologic nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2003;10(2):113-116.
- Simpson JF, Carter BA, Page DL. Atypical hyperplasia in a breast papilloma. *Pathol Case Reviews* 1999;4:199-202.
- Simsir A, Waisman J, Thorner K, Cangiarella J. Mammary lesions diagnosed as papillary by aspiration biopsy. 70 cases with follow-up. *Cancer* 2003;25;99(3):156-165.

Slaughter DP, Peterson LW. Surg Gynec Obst 1947;85:456.

Sohn V, Keylock J, Arthurs Z, Wilson A, Herbert G, Perry J, *et al.* Breast papillomas in the era of percutaneous needle biopsy. Ann Surg Oncol 2007;

Stout AP. The role of pathology in lesions of the breast. South M J 1950;43:208.

Takemoto N, Yamamoto H, Shiraishi K, Koike J. A case solitary intraductal papilloma of the breast coexisting with ductal carcinoma in situ (DCIS). J Med Ultrasonics 2007;34:49-52.

Tan PH, Yuan Aw M, Yip G, *et al.* Cytokeratins in papillary lesions of the breast. Is there a role in distinguishing intraductal papilloma from papillary ductal carcinoma in situ? Am J Surg Pathol 2005;29:625-632.

Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast: invasive papillary carcinoma. In: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics Classification of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press. 2003:76-80.

Tavassoli FA, Norris HJ. Intraductal apocrine carcinoma: a clinicopathologic study or 37 cases. Med Pathol 1994;7:813-818.

Tavassoli FA. Papillary lesions. In: Tavassoli FA (ed). Pathology of the breast. Appleton & Lange: Norwalk, CT 1999a;325-372.

Tavassoli FA. Pathology of the breast. 3<sup>rd</sup> ed. New York, NY: Elsevier 1999b:325-370.

Tham KY, Dupont WD, Page DL, Gray GF, Rogers LW. Micro-papillary hyperplasia with atypical features in femal breasts. resembling gynecomastia. In: Fenoglio-Preiser C. (ed). Progress in Surgical Pathology 1989:101-109.

Troxell ML, Masek M, Sibley RK. Immunohistochemical staining of papillary breast lesions. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2006;15(2):145-153.

Tse GMK, Tan PH, Lui PCW, Gilks CB, Poon CSP, Ma TKF, *et al.* The role of immunohistochemistry for smooth-muscle actin, p63, CD10 and cytokeratin 14 in the differential diagnosis of papillary lesions of the breast. J Clin Pathol 2007;60:315-320.

Tsuda H. Differential diagnosis of intracystic papillary tumors of the breast by examination of loss of heterozygosis on chromosome 16q. J Cancer Chemother 1995;22:52-58.

Valdes EK, Boobol SK, Ali I, Feldman SM, Cohen JM. Intraoperative touch preparation cytology for margin assessment in breast-conservation surgery: does it work for lobular carcinoma? Ann Surg Oncol 2007.

Valdes EK, Feldman SM, Boobol SK. Papillary lesions: a review of the literature. Ann Surg Oncol 2007;14(3):1009-1013.

Vargas HI, Romero I, Chlebowski RT. Management of bloody nipple discharge. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:157-161.

Vest Khir IM, Grek II. Differential diagnosis of nipple discharge. *Am J Cancer* 1990; 144(2):140-142.

Viavaca P, Naccarato AG, Bevilacqua G. Apocrine epithelium of the breast: does it result from metaplasia? *Virchows Arch* 1997;431:205-290.

Welch M, Durrans D, Gonzalez J, Daya H, Owen AM. A microdochectomy for persistent discharge from a single lactiferous duct is curative and gives a diagnosis of the cause. Microdochectomy for discharge from a single lactiferous duct. *Br J Surg* 1990;77(11):1213-1214.

Whang J. A theory of the genesis of breast duct papilloma. *Calif Med* 1960;92(3):212-216.

Woods ER, Helvie MA, Ikeda DM, *et al.* Solitary breast papilloma: comparison of mammographic, galactographic, and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1992;159:487-491.

Yang WT, Suen M, Metreweli C. Sonographic features of benign papillary neoplasm of the breast: review of 22 patients. *J Ultrasound Med* 1997;16:161-168.

Yates AJ, Ahmed A. Apocrine carcinoma and apocrine metaplasia. *Histopathology* 1988;13:228-231.

Yun NIU, Xi-Lin FU, Yong YU, Wang PP, Xu-Chen CAO. Intra-operative frozen section diagnosis of breast lesions: a retrospective analysis of 13.243 Chinese patients. *Chin Med J* 2007;120(8):630-635.

Zagorianakou P, Zagorianakou N, Stefanou D, Makrydimas G, Agnantis NJ. The enigmatic nature of apocrine breast lesions. *Virchows Arch* 2006;448:525-531.

## *APÊNDICES*

## Apêndice A – Protocolo de levantamento de dados

Dados avaliados	CASO: _____
.IDADE	
.MAMA	
PAPILOMA IPSILATERAL	
LESAO BILATERAL	
.TOPOGRAFIA	
.DESCARGA PAPILAR	
Não informado	
Presente	
Ausente	
.TIPO DA DESCARGA	
Sanguinolenta	
Serosa	
Cristalina	
Não informado	
Outras	
.REALIZADO CITOLOGIA DA DESCARGA	
REALIZADO CITOLOGIA DE NODULO SOLIDO	
.RESULTADO DA CITOLOGIA	
Suspeito para lesão papilífera	
Fundo serohemorrágico sem elementos epiteliais	
Lesão epitelial proliferativa com atípias	
Lesão epitelial proliferativa sem atípias	
Cels degeneradas em meio a fundo seroso	
Compatível com fibroadenoma	
negativo para malignidade	
TUMOR	
Não informado	
Ausente	
Palpável	
Impalpável	
ALTERAÇÕES DA PAPILA	
sim	
tipo	
nao	
HISTORIA DE CÂNCER(mama,ovario,endometrio)	
sim	
tipo	
não	
.RECIDIVA DE PAPILOMA	
.ASPECTO MAMOGRAFICO	
.Birads	
.Calcificações	
.ASPECTO ULTRASOM	
<b>2) MACROSCOPIA</b>	
.TIPO DO ESPECIMEN	
.NUMERO DE SEGMENTOS	
.TAMANHO	
.INCLUSÃO	
Total	

Dados avaliados	CASO: _____
Parcial	
<b>3) MICROSCOPIA</b>	
.TIPO DO PAPILOMA	
.DIAMETRO DO MAIOR DUCTO	
.CONTEUDO INTRADUCTAL	
Secreção acidofila	
Secreção acidofila coloidal	
Hemorrágica	
Histiocitos	
Outras	
.ARQUITETURA GERAL DOS PAPILOMAS	
Padrao papilar classico	
HT-com formacao de lumens secundarios com meta apo tipica	
HT-com formacao de lumens secundarios	
HT-de padrao solido	
HA-solida de padrao apocrino simile	
HT-leve com metaplasia apocrina tipica	
HT-papilifera com metaplasia apocrina tipica	
HT-papilifera com metaplasia apocrina atipica	
HT-micropapilifera sem eixo conjuntivo	
Areas de carcinoma papilifero intraductal de padrao papilifero	
Areas de ca papilifero intraduc de padrao papilifero apocrino	
Areas de ca papi intra de padrao papilifero apocrino simile	
Areas de carcinoma papilifero intraductal de padrao cribriforme	
Areas de ca palf intra de padrao cribriforme apocrino simile	
Areas de ca papilifero intraduc de padrao cribriforme apocrino	
Areas de ca pap intraduc de padrao solido apocrino	
Areas de ca papi intraduc de padrao solido apocrino simile	
Areas de hiperplasia mioepitelial	
Presenca de camada de cels mioepitelias descontinua	
Atenuação da camada de celulas mioepiteliais	
Areas de adenose simile	
Areas de adenose simile com MAA	
Areas de adenose simile com MAT	
Areas de papilomatose	
Areas de substituição hialina do papiloma	
Areas de infarto do papiloma	
Areas de hiperplasia tipo colagenose esferulose mixoide	
Areas de adenomioepitelioma	
Areas de adenomioepitelioma com MAA	
.EIXO FIBROVASCULAR	
Edematoso	
Fibrose-hialinizacao	
Sequestro de elementos epiteliais	
Calcificações	
Hemorragia	
Histiocitos dentro do eixo	
Outros	
.ARQUITETURA DO COMPONENTE EPITELIAL	
(epitelio não atipico,não carcinomatoso)	
Orientação celular ao acaso	
Orientação perpendicular ao eixo conjuntivo	
Orientacao celular mista	
Camada única	
Multiplas camadas	
Tipo de celula epitelial	
apenas revestimento epitelial ductal usual	
apenas revestimento epitelial apocrino	

<b>Dados avaliados</b>	<b>CASO:</b> _____
revestimento epitelial misto(ductal usual-ductal metaplasico)	
predominio de revestimento ductal usual	
predominio de revestimento ductal metaplasico apocrino	
.poligonais	
ovais	
.colunares	
.cubicas	
.variadas	
Secreção decapitante focal	
Secreção decapitante extensa	
Citoplasmas	
Forma do nucleo	
aumento do volume nuclear	
Cromatina nuclear	
Pleomorfismo nuclear	
Nucleolo	
nucleolo aumentado	
Mitoses ( em dez campos de grande aumento)	
<b>.ARQUITETURA DO COMPONENTE EPITELIAL</b>	
(Areas com epitelio atipico ou carcinomatoso)	
Orientação celular ao acaso	
Orientação perpendicular ao eixo conjuntivo	
Orientacao celular mista	
Camada única	
Múltiplas camadas	
Tipo de celula epitelial	
Apenas revestimento ductal usual	
Apenas revestimento epitelial apocrino	
Apenas revestimento epitelial apocrino simile	
revestimento epitelial misto(apocrino simile+apocrino)	
revestimento epitelial misto(ductal usual-ductal metaplasico)	
revestimento epitelial misto(ductal usual-apocrino simile)	
predominio de revestimento ductal usual tipico	
predominio de revestimento ductal metaplasico tipico	
predominio de revestimento ductal usual atipico	
predominio de revestimento ductal apocrino atipico	
predominio de revestimento apocrino simile atipico	
atipia apenas em epitelio de padrao ductal usual	
atipia apenas em epitelio de padrao ductal apocrino	
atipia apenas em epitelio apocrino simile	
.poligonais	
.colunares	
.cubicas	
variadas	
Secrecao decapitante focal	
Secrecao decapitante extensa	
Citoplasmas	
Forma do nucleo	
Aumento do volume nuclear	
Cromasia nuclear	
Pleomorfismo nuclear	
Nucleolo	
Nucleolo aumentado	
Mitoses ( em dez campos de grande aumento)	
<b>NUMERO DE LAMINAS</b>	
<b>.NUMEROS DE CORTES HISTOLOGICOS</b>	
<b>.MARGENS DA LESAO</b>	
Comprometidas	
Livres	
<b>4) ACHADOS NO TECIDO PERILESIONAL</b>	
<b>.FIBROSE-HIALINIZAÇÃO PERIDUCTAL</b>	

Dados avaliados	CASO:
.DUCTOS COM CALCIFICAÇÃO	
DUCTOS CISTICOS E ATROFICOS	
.ADENOSE ESCLEROSANTE COM CALCIFICAÇÃO	
.ADENOSE ESCLEROSANTE	
.ADENOSE USUAL	
ADENOSE USUAL ASSOCIADA A CALCIFICAÇÃO	
ADENOSE ASSOCIADA SECREÇÃO POR DECAPTAÇÃO	
ADENOSE COM ALT SECRETORA +CALCIFICAÇÃO	
ADENOSE EM FUNDO CEGO	
ADENOSE COM METAPLASIA APOCRINA	
ADENOSE COM CALCIFICAÇÕES	
.DUCTOS COM SECREÇÃO DECAPTANTE	
DUCTOS COM SECRECAO DECAPTANTE E CALCIFICACAO	
.FIBROADENOMA	
HIPERPLASIA FIBROADENOMATOIDE	
.METAPLASIA APOCRINA PLANA TIPICA	
.METAPLASIA APOCRINA PAPILIFERA TIPICA	
METAPLASIA APOCRINA USUAL ATIPICA	
.HIPERPLASIA EPITELIAL INTRADUCTAL CRIBIFORME T	
.HIPERPLASIA EPITELIAL INTRADUCTAL CRIBIFORME A	
HEICA de padrao apocrino simile	
HIPERPLASIA EPITELIAL INTRADUCTAL SOLIDA A	
.INFILTRADO INFLAMATORIO CRONICO PERIDUCTAL	
.HIPERPLASIA EPITELIAL IN . MICROPAPILIFERA T	
.HIPERPLASIA EPITELIAL CT COM MAA	
.FIBROSE INTRA E EXTRA LOBULAR	
ECTASIA DUCTAL	
AREA de hiperplasia tipo colagenose esferulose mixoide	
.OUTROS	

*ANEXOS*

## Anexo 1 - Quadro 4: Resultados de mamografia, ultra-sonografia e histopatologia de 63 casos de papilomas

**Quadro 4 – Resultados de mamografia, ultra-sonografia e histopatologia de 63 casos de papilomas – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

<i>N°</i>	<i>Idade</i>	<i>Mamografia</i>	<i>BI-RADS®</i>	<i>Ultra-sonografia</i>	<i>Histopatologia</i>
1	47	nódulo regular	não graduado	nódulo sólido	central
2	25	assimetria mamária	não graduado	nódulo	central
3	83	assimetria mamária	4	cisto	periférico
4	57	nódulo regular com microcalcificações puntiformes	0	nódulo sólido	áreas de papiloma central, residual, associadas a extensas áreas de substituição por carcinoma intraductal papilífero e papilífero cribriforme, de padrão apócrino, alto grau, sem comedonecrose, com focos de calcificações
5	56	sem alterações	0	ectasia ductal	periférico
6	38	nódulo	0	cistos	central
7	38	nódulo	0	cistos	central
8	49	nódulo	0	nódulo sólido	central
9	49	nódulo	não graduado	nódulo sólido	central
10	45	nódulo	não graduado	nódulo sólido	central
11	52	assimetria mamária e microcalcificações	4	cistos homogêneos e ectasia	periférico
12	67	assimetria mamária	4	não há relato	periférico
13	47	nódulo	não graduado	cistos	periférico
14	51	microcalcificações agrupadas	4	nódulo misto	periférico
15	64	nódulo	não graduado	ectasia ductal com nódulo intraductal	central
16	50	microcalcificações	4	ectasia ductal com nódulo sólido intraductal	central
17	50	nódulo	4	ectasia ductal com nódulo sólido intraductal	central
18	54	nódulo e microcalcificações pleomórficas	4	cistos	central
19	35	assimetria mamária e microcalcificações	4	ectasia ductal com nódulo intraductal	central
20	51	nódulo irregular	não graduado	nódulo sólido irregular	central
21	56	assimetria mamária	0	nódulo misto	central

<i>N°</i>	<i>Idade</i>	<i>Mamografia</i>	<i>BI-RADS®</i>	<i>Ultra-sonografia</i>	<i>Histopatologia</i>
22	51	microcalcificações agrupadas	4	cistos	periférico
23	56	nódulo	0	nódulo sólido irregular	central
24	50	nódulo	4	cistos complexo	periférico
25	65	nódulo regular e microcalcificações puntiformes	4	não há relato	central
26	46	nódulo e microcalcificações	3	nódulo sólido	central
27	40	sem descrição	não há relato	nódulo sólido	periférico
28	40	sem descrição	não há relato	nódulo sólido	periférico
29	79	nódulo	não graduado	ectasia ductal	central
30	55	nódulo regular	0	nódulo sólido	central
31	51	assimetria mamária	0	ectasia ductal com nódulo intraductal	periférico
32	66	nódulo regular e microcalcificações	0	nódulo sólido irregular	central
33	52	nódulo regular	não graduado	nódulo sólido	central
34	53	nódulo	0	nódulo sólido	central
35	50	nódulo	não graduado	cisto complexo	central
36	48	nódulo	3	não há relato	papilomas periféricos residuais associados a carcinoma papilífero intraductal, papilífero, sólido e cribriforme, alto grau, com comedonecrose
37	23	sem descrição	não há relato	nódulo sólido	periférico
38	61	nódulo	0	não há relato	periférico
39	42	nódulo	0	nódulo misto	central
40	31	assimetria mamária e microcalcificações	4	nódulo misto de contornos indefinidos	papilomas periféricos exibindo no tecido perilesional foco de carcinoma intraductal de padrão cribriforme, apócrino símile, baixo grau, sem comedonecrose
41	48	distorção arquitetural e microcalcificações	5	não há relato	papilomas periféricos residuais, associados a carcinomas intraductais, de padrões papilífero e papilífero cribriforme apócrino alto grau, sem comedonecrose e com calcificações
42	59	nódulo	não graduado	não há relato	central
43	53	nódulo irregular	não graduado	não há relato	papilomas periféricos associados a focos de carcinomas papilíferos, cribriforme, apócrino símile, de baixo grau, sem comedonecrose
44	47	sem descrição	não há relato	não há relato	central
45	32	nódulo regular	não graduado	nódulo misto regular-irregular	central
46	64	microcalcificações agrupadas	4	ectasia ductal	periférico
47	52	sem alterações	não graduado	normal	periférico
48	61	assimetria mamária	0	normal	central
49	53	microcalcificações	0	cistos e ectasia ductal	periférico

<i>N°</i>	<i>Idade</i>	<i>Mamografia</i>	<i>BI-RADS®</i>	<i>Ultra-sonografia</i>	<i>Histopatologia</i>
50	60	microcalcificações esféricas	2	não há relato	central
51	58	mama densa	2	nódulo sólido irregular	papilomas periféricos associados a carcinoma intraductal, de padrão papilífero cribriforme, baixo grau sem comedonecrose
52	58	assimetria mamária	0	ectasia ductal	periférico
53	65	nódulo regular	3	nódulo sólido	áreas de papiloma central residual, parcialmente substituído por carcinoma intraductal papilífero cribriforme de padrão apócrino, baixo grau, sem comedonecrose
54	42	nódulo irregular e microcalcificações	4	não há relato	periférico
55	73	assimetria mamária	4	ectasia ductal com nódulo intraductal	periférico
56	50	assimetria mamária	0	ectasia ductal com nódulo intraductal	central
57	47	assimetria mamária	0	ectasia ductal	papilomas periféricos residuais exibindo em tecido perilesional carcinomas intraductais de padrões micropapilífero e cribriforme de padrão apócrino, alto grau, com comedonecrose e calcificações
58	36	mama densa	0	ectasia ductal	central
59	41	sem descrição	não há relato	normal	periférico
60	42	nódulo e microcalcificações	3	cistos	periférico
61	42	nódulo e microcalcificações	3	cistos	periférico
62	48	sem alterações	0	ectasia ductal com nódulo intraductal	central
63	51	sem descrição	não há relato	nódulo sólido	central

**Anexo 2 - Quadro 5: Distribuição das características arquiteturais, expressas em percentual, predominantes dos papilomas segundo tipo**

**Quadro 5 – Distribuição das características arquiteturais, expressas em percentual, predominantes dos papilomas segundo tipo – Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer Napoleão Laureano – João Pessoa – PB – Dezembro 2000/Dezembro 2006**

Casos	padrão papilar clássico (%)	hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina típica (%)	hiperplasia epitelial típica com formação de lúmens secundários (%)	adenose simile (%)	carcinoma intraductal papilífero (%)	adenose simile com metaplasia apócrina atípica (%)	hiperplasia epitelial leve com metaplasia apócrina típica (%)	hiperplasia epitelial típica de padrão sólido (%)	hiperplasia epitelial típica com formação de lúmens secundários com metaplasia apócrina típica (%)	hiperplasia epitelial típica micropapilífera sem eixo conjuntivo (%)	hiperplasia epitelial papilífera com metaplasia apócrina atípica (%)	hiperplasia epitelial papilífera com formação de lúmens secundários com padrão apócrino simile (%)	adenomioepitelioma simile (%)	substituição hialina na área do papiloma (%)	hiperplasia epitelial atípica de padrão sólido apócrino simile (%)	hiperplasia epitelial típica com formação de lúmens secundários com metaplasia apócrina atípica (%)	áreas de enfarto no papiloma (%)	áreas de hiperplasia mioepitelial (%)
3	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20
1	95	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	70
6	95	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80
9	95	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60
39	95	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	90	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
35	90	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90
5	80	10	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
15	80	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60
54	80	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	70	-	20	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



