



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 13, Issue, 07, pp. 63339-63342, July, 2023

<https://doi.org/10.37118/ijdr.26993.07.2023>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

CARACTERÍSTICAS ANATOMO-HISTOPATOLÓGICAS DO CARCINOMA MAMÁRIO INVASIVO INFLAMATÓRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Fábio Costa Silva Filho*, Alécio Galvão Lima, Brenda de Moura Meneses, Maria Clara de Sousa Morais, Monalyza Pontes Carneiro, Myrella Evelyn Nunis Turbano, Vitória Pereira da Costa Silva, Luana Kaira Lopes Do Bonfim, Raquel de Sousa Lima, Maria Heloise Rosendo Sampaio, Claudiana Veras de Brito, Isabela da Silva Coimbra and Antonione Santos Bezerra Pinto

Discente do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (FAHESP/IESVAP)

ARTICLE INFO

Article History:

Received 11th April, 2023
Received in revised form
20th May, 2023
Accepted 06th June, 2023
Published online 30th July, 2023

KeyWords:

Câncer de mama; Fisioterapia;
Reabilitação; Complicações.

*Corresponding author:

Fábio Costa Silva Filho

ABSTRACT

O câncer de mama é um tumor decorrente de uma proliferação de células defeituosas, podendo levar a metástases – formação de nódulos em outras partes do corpo. O tamanho da estrutura, o número de esferas e as áreas atingidas irão diferenciar os 8 estágios de desenvolvimento do câncer de mama, além disso, quanto mais desenvolvido estiver o câncer, mais esferas terá no tecido mamário. Podemos categorizá-los em: ductal, lobular e tipos especiais. O objetivo desta revisão sistemática foi coletar e analisar as características anatomo-patológicas do carcinoma mamário invasivo inflamatório, visando esclarecer seus aspectos e facilitar o diagnóstico e classificação da disfunção mamária em questão. A pesquisa é uma revisão sistemática fundamentada na estratégia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). A pesquisa foi realizada utilizando publicações indexadas com base de dados SCIELO, PubMed, Medline e LILACS e referências bibliográficas de artigos encontrados nas bases de dados citadas em um recorte temporal de 2019 à 2023. Em buscas nas bases mencionadas como fontes para o presente estudo, foram selecionados 16 artigos que trazem o câncer de mama inflamatório fora de um subtipo histológico específico, mas, muitas vezes sendo classificado como um carcinoma do tipo ductal, que pode ser dividido em três graus histológicos – grau 1 (bem diferenciado), grau 2 (moderadamente diferenciado) e grau 3 (pouco diferenciado). Outras características do carcinoma mamário invasivo incluem a presença de êmbolos tumorais na derme da região do tumor, mastite e presença de TAMs – macrófagos associados a tumores – no infiltrado inflamatório.

Copyright©2023, Fábio Costa Silva Filho et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Fábio Costa Silva Filho, Alécio Galvão Lima, Brenda de Moura Meneses, Maria Clara de Sousa Morais, Monalyza Pontes Carneiro, Myrella Evelyn Nunis Turbano, Vitória Pereira da Costa Silva, Luana Kaira Lopes Do Bonfim, Raquel de Sousa Lima, Maria Heloise Rosendo Sampaio, Claudiana Veras de Brito, Isabela da Silva Coimbra and Antonione Santos Bezerra Pinto. 2023. "Características anatomo-histopatológicas do carcinoma mamário invasivo inflamatório: uma revisão sistemática". *International Journal of Development Research*, 13, (07), 63339-63342.

INTRODUCTION

O Câncer de mama é um tumor maligno originado por uma proliferação de células epiteliais malignas defeituosas, devido alterações genéticas nas células da glândula mamária que revestem os ductos ou lóbulos da mama. Com isso, este processo, leva a formação de nódulos mamário, em tecidos adjacentes ou em outras partes do corpo humano (metástases) (MIGOWSKI, 2018 e JAMESON, 2019). Esse tumor é caracterizado por alterações que determinam um crescimento celular desordenado comprometendo tecidos e órgãos. Caso o câncer comece em tecidos conjuntivos, como o de sustentação da mama, é chamado sarcoma. O processo da fisiopatologia pode iniciar com alterações nos genes que, nessa situação, recebem

informações erradas para suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, chamados protooncogênes, inativos normalmente, transformando-os em oncogênes, responsáveis pela cancerização de células saudáveis. No processo de carcinogênese pode levar vários anos para que uma célula prolifere e dê origem a um tumor palpável, essa proliferação começa no momento em que o órgão começa a se desenvolver. Os genes BRCA1 e 2 são os mais bem caracterizados e com maior importância clínica. O BRCA1 foi identificado no locus cromossômico 17q21. O gene BRCA2, localizado no cromossomo 13q12. É interessante assinalar que homens com mutação no BRCA2 correm maior risco de câncer de mama. As mutações de linhagem germinativa em BRCA1 e BRCA2 podem ser rapidamente detectadas em testes de leucócitos circulantes normais (RAMOS, 2006 e MIGOWSKI, 2018). O tempo médio para a duplicação celular desse

tipo de câncer, é de 100 dias. O tumor pode ser palpável quando atinge um centímetro de diâmetro. Uma esfera deste tamanho contém aproximadamente um bilhão de células que são resultado de 30 duplicações celulares. Portanto, uma célula maligna levará 10 anos para se tornar um tumor de 1cm. 80% dos cânceres se manifestam de modo indolor. Apenas 10% das pacientes queixam-se de dor, sem a percepção do tumor. O tamanho da estrutura, o número de esferas e as áreas atingidas irão diferenciar os 8 estágios de desenvolvimento do câncer de mama, além disso, quanto mais desenvolvido estiver o câncer, mais esferas terá no tecido mamário. (RAMOS, 2006). Ademais, alterações ocorridas no epitélio mamário podem originar carcinomas, representando 95% dos casos de câncer de mama. São chamados “in situ” quando não ultrapassam a membrana basal do tecido (células mioepiteliais preservadas), já os invasivos infiltram o estroma adjacente. Podemos categorizá-los em: ductal, lobular e tipos especiais. O carcinoma ductal in situ (CDIS) apresenta crescimento para dentro do lúmen do ducto e forma calcificações intraluminais detectáveis em mamografias. Histologicamente, vale ressaltar a variante comedocarcinomas que possui área de necrose central e núcleos pleomórficos. Tornando-se invasivo, formam ninhos infiltrativos de células atípicas heterogêneas e importante resposta desmoplásica, onde o tecido adiposo substituído por massa dura é palpável de bordos irregulares. No carcinoma lobular in situ (CLIS), há preservação da forma lobular, contendo núcleos ovalados ou redondos, raramente com área necrótica, não formando calcificações. Já no infiltrativo, as células morfológicamente idênticas ao CLIS invadem o estroma individualmente formando correntes de “células isoladas” fracamente coesivas devido a mutações na atividade da proteína E-caderina (DA LUZ, 2021 e JAMERSON, 2019). O tipo histológico mais frequente é o carcinoma ductal, ocupando 78% de todos os casos, seguido pelo carcinoma lobular e pelo carcinoma misto (ductal e lobular) (MAFFUZ-AZIZ, 2017). Nesse sentido, esse é o câncer que mais atinge as mulheres brasileiras e se caracteriza como a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil, segundo Migowski (2018), para 2017 foram estimados 57.960 casos novos da doença e em 2014 foi registrado pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) 14.622 casos de óbitos em mulheres por câncer de mama, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. Segundo INCA (2022), em 2022 a estimativa de novos casos foi de 73.610. Esse tipo de câncer também acomete os homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença (INCA, 2022). Diante disso, os fatores de risco são idade avançada da primeira gestação, baixa paridade, amamentar por pequenos períodos, menarca antes dos 12 anos, opção por não ter filhos, menopausa após os cinquenta e cinco anos, usar contraceptivos hormonais (estrogênio e progesterona) e realizar reposição por mais de cinco anos dos hormônios após menopausa (DOS SANTOS, 2022 e MIGOWSKI, 2018).

atividade física após a menopausa (MIGOWSKI, 2018). Por fim, o sedentarismo em excesso e a exposição à radiação ionizante também são considerados agentes potenciais para o desenvolvimento desse câncer (BINOTTO, 2020). Portanto, a detecção e tratamento precoces são geralmente considerados os meios mais efetivos para a redução da mortalidade por câncer de mama (MIGOWSKI, 2018).

METODOLOGIA

O estudo é uma revisão sistemática de artigos científicos sobre as peculiaridades do carcinoma mamário invasivo inflamatório. Apresentam-se os resultados de estudos que analisam as características anatomo-histopatológicas, bem como as manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes, a fim de facilitar o diagnóstico precoce e favorecer a conduta terapêutica adequada. Inicialmente, a busca foi realizada em bases de dados eletrônicas (Medline, Lilacs, Scielo e UpToDate) e lista de referências dos artigos identificados. As referências que preencheram os critérios de inclusão foram avaliadas, independentemente do periódico. Nas buscas, os seguintes descritores, em língua portuguesa e inglesa, foram considerados: “câncer de mama”, “carcinoma mamário”, “mastite”, “carcinoma mamário infiltrativo”, “câncer de mama inflamatório”, “histopatologia”, “epidemiologia”, “conduta de saúde”, “estilo de vida” e “fatores de risco”. Através deste procedimento de busca, foram identificadas, inicialmente, optou-se por não incluir teses, dissertações e monografias, visto que a realização de uma busca sistemática das mesmas é inviável logicamente. Após avaliação dos resumos, os estudos que pareciam preencher os critérios de inclusão foram lidos na íntegra. Posteriormente, os artigos foram classificados como excluídos e incluídos considerando os critérios estabelecidos para esses fins (Quadro 1). Ao final, 16 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão. Quanto aos critérios adotados para a inclusão neste estudo foram utilizados apenas artigos com: época de publicação durante a última década, tema adequado ao proposto neste trabalho, ideias claras, objetivas e condizentes ao título do trabalho. Os artigos que não obedeceram a esses critérios não foram selecionados. Finalmente, uma análise crítica dos trabalhos selecionados permitiu a verificação das seguintes informações: autor, ano, local de publicação, objetivos, metodologia, resultados e outras informações relevantes. Os resultados encontrados nesta análise são apresentados na próxima sessão.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O câncer de mama inflamatório não é um subtipo histológico específico, no entanto, muitas vezes ele é um carcinoma do tipo ductal (Merajver, 2022).

Quadro 1. Critérios para a inclusão e exclusão dos artigos na revisão sistemática sobre características anatomo-histopatológicas do carcinoma mamário invasivo inflamatório

Parâmetros	Critério de inclusão	Critérios de exclusão
Tipos de estudo	Artigos científicos relacionados com o tema da revisão.	Estudos que claramente não estão relacionados com o tema; Estudos em animais; Livros, teses, dissertações e Monografias.
Participantes	Adultos, sejam homens ou mulheres.	Idade inapropriada (crianças ou adolescentes); Animais.
Exposição e desfechos	Humanos portadores de carcinoma mamário invasivo inflamatório; Fatores de risco para o câncer de mama invasivo inflamatório; Características anatomo-histopatológicas do carcinoma mamário invasivo inflamatório, bem como comparação com outros carcinomas mamários.	Humanos portadores de outras patologias que podem afetar o carcinoma mamário.

O aumento do risco de câncer de mama na pós-menopausa associado à obesidade pode ser explicado por maiores taxas de conversão periférica de precursores androgênicos em estradiol devido ao aumento da atividade enzimática da aromatase no tecido adiposo (BATISTA, 2022). Também existem fatores genéticos e hereditários. Apenas 5 a 10% dos casos de câncer de mama são hereditários. Porém, os fatores de risco aumentam quando existe parente de 1º grau com câncer de mama principalmente antes dos 50 anos. O câncer de mama em homens se deve à alteração genética, especialmente mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2 (HORITA, et al., 2021). Outros fatores são o uso de álcool, o excesso de peso e a falta de

As alterações histopatológicas seguem com células tumorais pleomórficas, figuras mitóticas atípicas e alta densidade de microvasos intratumorais o que difere das alterações mais específicas trazidas por Bleiweiss, 2022, que relata as alterações do carcinoma ductal infiltrante como cordões e ninhos de células tumorais em quantidades variáveis de formação de glândulas e características citológicas que vão de insípidas a muito malignas (Bleiweiss, 2022). Os carcinomas ductais são divididos em três graus histológicos, grau 1 (bem diferenciado), grau 2 (moderadamente diferenciado) e grau 3 (pouco diferenciado). Os primeiros têm células que se infundem no estroma semelhantes a ninhos sólidos de glândulas.

Table 1.

Autor/Ano	Título	Objetivos	Principais Contribuições
MERAJVER, 2022.	Câncer de mama inflamatório: patologia e patogênese molecular	Conhecer a genética molecular e os aspectos patológicos do câncer de mama inflamatório.	O achado histológico principal da biopsia da pele do local afetado é a invasão dérmica linfática por células do tumor. As células malignas são responsáveis pela formação de êmbolos tumorais, que resultam em sinais e sintomas locais e na evolução da doença metastática. O câncer de mama inflamatório geralmente é do tipo ductal. Esses tumores têm alto grau histológico, com células tumorais pleomórficas, figuras mitóticas muito atípicas e grande densidade de microvasos intratumorais.
BLEIWEISS, 2022.	Patologia do câncer de mama	Conhecer os subtipos histológicos dos carcinomas mamários invasivos.	O carcinoma ductal infiltrante são caracterizados microscopicamente por cordões e ninhos de células tumorais com quantidades variáveis de formação de glândulas e características citológicas que variam de insípidas a altamente malignas. É dividido em três graus, de acordo com o grau de diferenciação.
CSERNI; CHARAFE-JAUFFRET; DIEST, 2018.	Câncer de mama inflamatório: a perspectiva dos patologistas	Fazer uma análise do câncer de mama inflamatório, do ponto de vista de patologistas.	A mastite associada ao câncer de mama inflamatório é uma das apresentações clínicas desse câncer, trazendo não só os sinais da inflamação: rubor, calor, tumor e dor. Histologicamente, é observado dilatação capilar e edema.
BONITO, CANTILE, B OTTI, 2019.	Características patológicas e moleculares do câncer de mama inflamatório	Trazer uma análise das características patológicas e moleculares do câncer de mama inflamatório.	A presença de êmbolos tumorais na vasculatura local da derme, sendo os mesmos, importantes no diagnóstico do câncer de mama inflamatório.
LIU, LI, LAN, 2021	Fator-chave regulador do microambiente inflamatório, metástase e resistência no câncer de mama: sinalização da interleucina-1	Conhecer os fatores de manutenção da inflamação do câncer de mama.	As vias principais de manutenção da inflamação.
JAGSI, MASON, OVER MOYER, et al; 2022	Câncer de mama inflamatório definido: critérios diagnósticos comuns propostos para orientar o tratamento e a pesquisa	Estabelecer critérios diagnósticos para o câncer de mama inflamatório, com o objetivo de facilitar o tratamento.	A presença de êmbolos como uma característica clássica na histopatológica do câncer de mama inflamatório.
MEHTA, Anita K., 2021	Biologia de macrófagos e mecanismos de imunossupressão no câncer de mama	Detalhar como os TAMs impede um ciclo imunológico eficiente por meio da limitação da apresentação do antígeno e reduzir a ativação de linfócitos T citotóxicos (CTLs) enquanto dão suporte simultâneo à sobrevivência da célula tumoral.	Os macrófagos associados a tumores (TAMs) fazem parte do componente inflamatório do tumor e trazem um prognóstico ruim quando identificados, além de clinicamente associados a metástases.
ERSHAID, 2019	Inflamassoma em fibroblastos liga dano tecidual com inflamação na progressão e metástase do câncer de mama	Associar os fibroblastos ao crescimento do câncer de mama inflamatório.	Fibroblastos associados ao tumor que induzem a progressão tumoral.

Os núcleos são uniformes com mínima atividade mitótica. Já no grau 2, encontram-se tumores que se infiltram como ninhos sólidos com algum nível de diferenciação glandular. Existe também algum nível pleomorfismo nuclear e taxa mitótica moderada. No grau 3, os tumores são compostos de ninhos sólidos de células neoplásicas sem evidência de formação glândulas. Existe uma grande atipia nuclear e uma marcada atividade mitótica (Bleiweiss, 2022). A presença de êmbolos tumorais na derme da região do tumor, composto por células malignas é algo que colabora para o diagnóstico clínico da doença (BONITO, CANTILE, BOTTI, 2019). Sendo uma característica também mostrada por Merajver, 2022, como algo contribui para o aparecimento dos sinais e sintomas localizados relacionados a doença e também com possíveis metástases. Além disso, os êmbolos das células cancerígenas linfovassculares dérmicas são considerados características histológicas muito comuns no câncer de mama inflamatório. Estes êmbolos são responsáveis por sinais como eritema e o edema, como uma consequência da oclusão dos vasos, tornando. Essas características trazem o câncer de mama inflamatório como uma entidade que tem diagnóstico clínico-patológico (JAGSI, MASON, OVERMOYER, et al; 2022).

A mastite é uma das características clínicas do câncer de mama inflamatório, trazendo consigo os sinais cardinais da inflamação (dor, rubor, calor e edema) (CSERNI; CHARAFE-JAUFFRET; DIEST, 2018). Esta inflamação é mantida devido as citocinas inflamatórias, principalmente a IL-1 β , liberadas pelas células do câncer de mama. As células tumorais secretam quimiocinas CCL2, RANTES/CCL5 e fator estimulante de colônia granulocítica (G-CSF) que recruta monócitos, os ativa e os induz a secretar níveis altos de IL-1 β e IL-8 (Liu, Li, Lan, 2021). Os macrófagos associados a tumores (TAMs) são um componente importante no infiltrado inflamatório do câncer de mama inflamatório, sendo associados a um mau prognóstico quando encontrados de uma forma mais extensa. Trazendo para um aspecto clínico, os TAMs estão as-sociados a uma maior chance de metástases e uma menor sobrevida (MEHTA, Anita K., 2021). Além disso, existem Fibroblastos associados ao câncer (CAFs), que são ligados a inflamação promovida pelo câncer em geral, incluindo o de mama. Os CAFs são responsáveis por ativar a via de inflamação NLRP3 responsável por estimular a produção e secreção de IL1 β , que induz a evolução tumoral e metástase de pulmão (ERSHAID, 2019).

CONCLUSÃO

O carcinoma inflamatório mamário é uma neoplasia, altamente agressiva, invasiva e metastática. Desse modo, o diagnóstico precoce faz-se necessário, a fim de melhorar a conduta terapêutica e obter êxito durante o tratamento. Porém, por se tratar de uma neoplasia rara, existem poucos trabalhos disponíveis na literatura. Com isso, de acordo com os dados apresentados na discussão, as principais características restringem-se à invasão dérmica linfática por células do tumor, formação de êmbolos tumorais e mastite. Portanto, o presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa relevante, uma vez que existe a necessidade de aprofundamento no que diz respeito aos fatores de riscos, às manifestações clínicas mais específicas e recorrentes desse tipo de neoplasia, a fim de aumentar a sobrevivência dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Batista, Maria Stefania Nóbrega; Carneiro, Lara Moreira Mendes; Balbino, Polyana Magna Dias. 2022. Associação entre obesidade e câncer de mama na pré-menopausa. *Recima21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218*, v. 3, n. 10, p. e3102081-e3102081.
- Binotto, Monique; schwartsmann, Gilberto. 2020. Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer de mama: revisão integrativa da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 66, n. 1, pp. 1-12.
- Bleiweiss, Ira J. 2022. Pathology of breast cancer. Last updated Dec, v. 19.
- BRASIL. Ministério da Saúde: Câncer de mama. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>. Acesso: 15 de maio de 2023
- Cserni, Gábor; Charafe-jauffret, Emmanuelle; Van diest, Paul J., 2018. Câncer inflamatório de mama: a perspectiva do patologista. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 44, n. 8, pág. 1128-1134.
- Da luz, Amanda Almeida et al. 2021. Alterações histopatológicas do câncer de mama. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 2, n. 4, p. 14-14.
- Di bonito, Maurício; Cantille, Mônica; Botti, Gerardo. 2019. Características patológicas e moleculares do câncer de mama inflamatório. *Translational Cancer Research*, v. 8, n. Suplemento 5, p. S449.
- Dos santos, Mayara Barbosa et al. 2022. A atenção farmacêutica no combate ao câncer de mama Pharmaceutical attention in the fight against breast cancer. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 5, p. 35429-35444.
- Ershaid, Nour et al. 2019. O inflamassoma NLRP3 em fibroblastos liga o dano tecidual à inflamação na progressão e metástase do câncer de mama. *Nature Communications*, v. 10, n. 1, pág. 4375.
- Horita, C.M.B.;Garcia, E.C.; Natívio, J.; Marques, M.S.; Santanda, P.G.; Santos, S.A.S. dos. Câncer de Mama. Secretária Municipal de Saúde de Campinas: 2021. Disponível em: https://saude.campinas.sp.gov.br/vigilancia/info_epidemiologicas/rcbp/publicacoes/Boletim_RCBP_03_Cancer_Mama.pdf. Acesso: 12 de julho de 2023
- Jagsi, R. et al. 2022. Câncer de mama inflamatório definido: critérios diagnósticos comuns propostos para orientar o tratamento e a pesquisa. *Pesquisa e Tratamento do Câncer de Mama*, v. 192, n. 2, pág. 235-243.
- Jameson, J L.; Fauci, Anthony S.; Kasper, Dennis L.; et al. Medicina interna de Harrison - 2 volumes. Grupo A, 2019.
- Liu, Fengjie et al. 2021. Fator-chave regulador do microambiente inflamatório, metástase e resistência no câncer de mama: sinalização da interleucina-1. *Mediadores da Inflamação*, v. 2021, p. 1-18.
- Maffuz-aziz, Antonio et al. 2017. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cirugía y cirujanos*, v. 85, n. 3, p. 201-207.
- Mehta, Anita K. et al. 2021. Biología de macrófagos e mecanismos de imunossupressão no câncer de mama. *Fronteiras em imunologia*, v. 12, p. 643771.
- Merajver, Sofia D. 2022. Câncer inflamatório de mama: patologia e patogênese molecular. Atualizado. Post TW (ed): UpToDate, Waltham, MA.
- Migowski, Arn et al. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II-Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, p. e00074817, 2018.
- Ramos, Fábio Montanha et al. 2006. Aplicação de Realidade Virtual para construção de Atlas de Anatomia e Fisiopatologia do Câncer de Mama. Dissertação (Mestrado em Ciência da Computação) – Centro Universitário Eurípides de Marília, Fundação de Ensino Eurípides Soares da Rocha, Marília.
- Simone, Scarpin de Sá; Repetti, Cláudia Sampaio Fonseca. 2011. Carcinoma inflamatório mamário canino – revisão de literatura. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.5, n.1, p.8-14.
- Taghian, Alphonse; D Merajver. 2022. Câncer de mama inflamatório: características clínicas e tratamento. UpToDate.
