

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E MEDICINA LEGAL

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Douglas Soltau Gomes

**ASPECTOS CLÍNICOS, ANÁTOMO-PATOLÓGICOS E EVOLUTIVOS DE UMA SÉRIE
DE LESÕES LOBULARES DA MAMA TRATADOS EM UMA MESMA INSTITUIÇÃO**

BELO HORIZONTE

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DOUGLAS SOLTAU GOMES

**ASPECTOS CLÍNICOS, ANÁTOMO-PATOLÓGICOS E EVOLUTIVOS DE UMA SÉRIE
DE LESÕES LOBULARES DA MAMA TRATADOS EM UMA MESMA INSTITUIÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Patologia.

Área de concentração: Patologia Médica

Orientadora: Prof^a Dr^a Helenice Gobbi

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

Fevereiro de 2010



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 533
Belo Horizonte – MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Helenice Gobbi, Carlos Alberto Ruiz, Alexandre de Almeida Barra, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“ASPECTOS CLÍNICOS, ANÁTOMO-PATOLÓGICOS E EVOLUTIVOS DE UMA SÉRIE DE LESÕES LOBULARES DA MAMA TRATADOS EM UMA MESMA INSTITUIÇÃO”**, apresentada pelo mestrando **DOUGLAS SOLTAU GOMES** para obtenção do título de Mestre em Patologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia - Área de Concentração em Patologia Medica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 23 de fevereiro de 2010.

Profa. Helenice Gobbi
Orientadora

Prof. Carlos Alberto Ruiz

Prof. Alexandre de Almeida Barra



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
epg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **DOUGLAS SOLTAU GOMES**, nº de registro 2008656033. Às quatorze horas do **dia vinte e três do mês de fevereiro de dois mil e dez**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: “ **ASPECTOS CLÍNICOS, ANÁTOMO-PATOLÓGICOS E EVOLUTIVOS DE UMA SÉRIE DE LESÕES LOBULARES DA MAMA TRATADOS EM UMA MESMA INSTITUIÇÃO**”, requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Patologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia - Área de Concentração em Patologia Medica. Abrindo a sessão, a Presidente da comissão, Profa. Helenice Gobbi, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final passou ao palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Dra. Helenice Gobbi/Orientadora
Prof. Dr. Carlos Alberto Ruiz
Prof. Dr. Alexandre de Almeida Barra

Instituição: UFMG
Instituição: USP
Instituição: UFOP

Indicação: Aprovado
Indicação: Aprovado
Indicação: Aprovado

Pelas indicações, o candidato foi considerado Aprovado.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 23 de fevereiro de 2010.

Profa. Dra. Helenice Gobbi/Orientadora Helenice Gobbi

Prof. Dr. Carlos Alberto Ruiz. Carlos Alberto Ruiz

Prof. Dr. Alexandre de Almeida Barra Alexandre de Almeida Barra

Prof. Wagner Luiz Tafuri (Coordenador) Wagner Luiz Tafuri

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador **PROF. WAGNER LUIZ TAFURI**
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Patologia
Faculdade de Medicina/UFMG

Assinatura
CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

Aos meus familiares

Meus sinceros agradecimentos para:

Deus, pelos caminhos que tem conduzido minha vida.

Professora Helenice Gobbi, pelo apoio científico e orientação neste trabalho; e pelo exemplo de dedicação ao ensino, pesquisa e ética que, de forma muito intensa, contribuíram para minha formação científica, profissional e pessoal.

Minha esposa, Bianca, pelo apoio emocional e dedicação incondicional.

Minha filha, Lara, que chegou ao decorrer deste projeto.

Meu pai, Ari Gomes Filho, pelo exemplo de dedicação profissional e relacionamento interpessoal.

Minha mãe, Lilian Soltau Gomes, pelo modo que me incentiva desde a infância a continuar sempre estudando e almejar pelas melhores oportunidades.

Meus irmãos, Diogo e Diôvani, pelo afeto e incentivo.

Os colegas do Laboratório de Patologia Mamária em especial à Amanda, Débora, Ana Carolina, Simone, Fábio, Átila, Henrique, Marília, Mara, Marina, Márcio e Rafael.

Os colegas e professores do curso de Pós-graduação pela troca de conhecimentos e companheirismo.

Amanda Arantes Perez, minha colega de residência, de mestrado e amiga; pela convivência agradável, apesar das situações muitas vezes adversas; pelo apoio, substituições, e incentivo que proporcionaram o início de meu mestrado juntamente com a residência em mastologia.

Débora Balabram, colega de mestrado e amiga, por sua contribuição como co-autora nos artigos deste projeto, em especial ao apoio estatístico.

Os ex-integrantes do sempre lembrado Serviço de Mastologia da Maternidade Odete Valadares, por me ensinarem as bases de minha formação em mastologia.

Os profissionais da equipe multidisciplinar do Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo aperfeiçoamento de minha formação e amizade, como residente e posteriormente como colega de equipe, em especial à Dra. Lucia Aiko Hamaji Homma.

Todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional, mas devido aos limites destas linhas, e não pela falta de reconhecimento, não puderam ser aqui citadas.

*“Não to mandei eu? Sê forte e corajoso; não temas,
nem te espantes, porque o SENHOR, teu Deus, é
contigo por onde quer que andares.”*

Bíblia Sagrada - Josué 1:9

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
LISTA DE FIGURAS E QUADROS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Aspectos clínicos e epidemiologia.....	17
1.2. Histórico e nomenclatura	19
1.3. Morfologia.....	21
1.3.1. Carcinoma lobular invasor	21
1.3.2. Hiperplasia lobular atípica e carcinoma lobular <i>in situ</i>	21
1.3.3. Carcinoma lobular <i>in situ</i> pleomórfico	22
1.3.4. Diagnóstico diferencial.....	22
1.3.5. Associação com outras lesões.....	23
1.4. Perfil molecular	23
1.4.1. Expressão imuno-histoquímica	23
1.4.2. Expressão gênica	25
1.5. Risco para o desenvolvimento de carcinoma	26
1.6. Tratamento.....	28
1.6.1. Manejo após diagnóstico por biópsia de fragmento	29
1.6.2. Hormonioterapia.....	30
1.6.3. Cirurgia conservadora	31
1.6.4. CLIS pleomórfico.....	31
1.6.5. Mastectomia profilática	32
1.7. Justificativa.....	33
2. OBJETIVOS	34
3. MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1. Critérios de inclusão:.....	35
3.2. Dados clínicos.....	35
3.3. Dados histopatológicos dos laudos originais	36
3.4. Revisão histopatológica.....	36
3.4.1. Lesões benignas	37

3.4.2.	Lesões de células colunares	38
3.4.3.	Hiperplasias ductais.....	41
3.4.4.	Neoplasias lobulares	41
3.4.5.	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	43
3.4.6.	Carcinomas invasores.....	43
3.4.7.	Gradação histológica.....	44
3.5.	Análise estatística.....	44
3.6.	Aspectos éticos.....	45
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.1.	Artigo 1 - Neoplasias Lobulares: frequência e associação com outras lesões mamárias	47
4.2.	Artigo 2 - Carcinoma lobular invasor da mama: aspectos clínicos, anátomo-patológicos e sobrevida em uma série de casos tratados na mesma instituição	69
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
6.	CONCLUSÕES.....	98
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
8.	Anexos.....	107
8.1.	Anexo 1 - Protocolo de coleta de dados.	107
8.2.	Anexo 2 - Protocolo de revisão	111
8.3.	Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética da UFMG	113
8.4.	Anexo 4 – Produção científica relacionada à dissertação	114
8.4.1.	Trabalhos apresentados na forma de pôster	114
8.4.2.	Trabalhos apresentados na forma tema livre	114
8.4.3.	Trabalhos publicados em anais de congressos	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Alteração de células colunares
ACC c/ atipias	Alteração de células colunares com atipias
AP	Anátomo-patológico(a)
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
CDI	Carcinoma ductal invasor
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CK	Citoqueratina
CLI	Carcinoma lobular invasor
CLIS	Carcinoma Lobular <i>in situ</i>
CT	Carcinoma tubular
DFS	Disease-free survival
DIALH	Ductal involvement by cells of ALH
EDHLA	Envolvimento ductal pelas células da hiperplasia lobular atípica
HCC	Hiperplasia de células colunares
HCCA c/ atipias	Hiperplasia de células colunares com atipias
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da UFMG
HE	Hematoxilina-eosina
HER-2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico
HGC	Hibridização gênica comparativa
HLA	Hiperplasia lobular atípica
IBIS-II	International Breast Cancer Intervention Study II Group
IHQ	Imuno-histoquímica
ILC	Invasive lobular carcinoma

LCC	Lesões de Células Colunares
LIN	Neoplasia intralobular mamária
LL	Lesões lobulares
LMBGN	Lesões mamárias de baixo grau nuclear
LPM	Laboratório de Patologia Mamária
NL	Neoplasia lobular
NSABP P-01	Estudo 1 do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OMS	Organização Mundial da Saúde
pT1	Tamanho do tumor no exame anátomo-patológico menor que 2 cm
pT2	Tamanho do tumor no exame anátomo-patológico entre 2 e 5 cm
pT3	Tamanho do tumor no exame anátomo-patológico maior que 5 cm
RBGO	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
RE	Receptor de estrógeno
RNM	Ressonância nuclear magnética
RP	Receptor de progesterona
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SLD	Sobrevida livre de doença
TNM	T= tumor, N= número de linfonodos acometidos pela neoplasia, M= ocorrência de metástases à distância
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultra-sonografia
UTDL	Unidade terminal ducto-lobular

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

FIGURAS

Figura 1 - Espectro das lesões de células colunares (400x). Em A, alteração de células colunares sem atipias. Em B, hiperplasia de células colunares sem atipias. Em C, alteração de células colunares com atipias (formação de micropapilas ou microtufos). Em D, Hiperplasia de células colunares com atipias..... 40

Figura 2 - Espectro das neoplasias lobulares (400x). Em A, hiperplasia lobular atípica (HLA). Em B, envolvimento ductal pelas células da HLA. Em C, carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Em D, CLIS pleomórfico..... 42

QUADROS

Quadro 1 - Classificação do grau do tumor no CDIS 43

RESUMO

Objetivos: Avaliar a freqüência das neoplasias lobulares (NL) em uma série de espécimes mamários e determinar se houve maior associação dos diferentes subtipos de NL com outras lesões mamárias. Descrever as características clínicas e anátomo-patológicas (AP) de uma série de casos de carcinoma lobular invasor (CLI) e analisar quais destes achados foram determinantes para maior índice de recidiva local e/ou sistêmica.

Material e método: Trata-se de estudo retrospectivo, analisando uma série de casos de pacientes com diagnóstico anátomo-patológico de lesões lobulares da mama, tratadas no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de agosto de 1999 a dezembro de 2008. Os dados clínicos analisados foram obtidos a partir das requisições de exames AP e da pesquisa nos prontuários médicos das pacientes. Os casos de NL com lâminas originais coradas pelo método de hematoxilina-eosina disponíveis foram revistos e classificados em hiperplasia lobular atípica (HLA), envolvimento ductal pelas células da HLA (EDHLA), carcinoma lobular in situ (CLIS) e CLIS pleomórfico. Foi avaliada a coexistência das seguintes lesões mamárias: lesões de células colunares, hiperplasias ductais, carcinoma ductal in situ (CDIS), carcinoma ductal invasor (CDI) e carcinoma lobular invasor (CLI). A associação entre as NL e as diferentes lesões mamárias foi analisada utilizando o teste exato de Fisher. A sobrevida livre de doença (SLD) em meses dos casos de CLI foi avaliada em relação às seguintes variáveis: idade da paciente, tamanho do tumor no exame AP, número de linfonodos axilares acometidos, estadiamento, presença de componente lobular *in situ* associado, positividade de receptores hormonais (receptor de estrógeno, progesterona, expressão HER-2, lateralidade (uni ou bilateral), grau histológico do tumor e tipo de cirurgia (radical ou conservadora). Curvas de sobrevida foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier e foram comparadas usando o teste log rank.

Resultados: No período do estudo, 5.650 espécimes mamários foram analisados no LPM. Destes, 101 (1,8 %) apresentaram neoplasias lobulares em seus laudos originais e 91 casos (1,6%) correspondiam a CLI como diagnóstico principal. Dos 79 casos de NL que apresentavam lâminas disponíveis para revisão, 78,5% apresentavam LCC, na maioria dos casos alteração de células colunares sem atipias (67,7%). Hiperplasias ductais moderada/florida (ou usual sem atipias) e atípica estavam presentes em 40% e 10,1% dos casos de NL respectivamente. As NL estavam associadas com CDIS em 21,5 % dos casos, sendo 64,7% dos casos de alto grau histológico. Carcinomas invasores estavam presentes juntamente com NL em 45,6% dos casos, com freqüências semelhantes (47,2%) de CDI e CLI. Quando avaliamos os casos de CLI, observamos associação mais freqüente com CLIS (33,3%) em relação à HLA (2,8%). A idade média das pacientes com CLI foi de $55,1 \pm 12,9$ anos. A maior parte das pacientes foi diagnosticada através de nódulo palpável (62%), com tamanho médio de $42,8 \pm 22,2$ mm (variação 12-100 mm), nem sempre visível no

exame mamográfico (42%). Em relação ao estadiamento clínico inicial a maioria das pacientes (57%) se apresentava em estágios iniciais (I e II). O tratamento cirúrgico predominante foi mastectomia (52%). Radioterapia complementar foi realizada em 55% dos casos. Quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes foram realizadas em 42% e 59% dos casos respectivamente. Tamanho do tumor medido no exame anátomo-patológico maior que 2 cm ($p=0,03$), a presença de metástases nos linfonodos axilares e o número de linfonodos acometidos ($p= 0,001$) foram fortemente relacionados à SLD.

Conclusões: Nossos achados mostraram frequente associação entre neoplasias lobulares e alterações de células colunares, na maioria dos casos sem atipias. Observamos também maior frequência de carcinomas invasores, principalmente CLI, associados à CLIS do que a HLA. Pacientes com CLI com tumores maiores que 2 cm e metástases axilares apresentaram menor SLD.

Palavras-chave: neoplasia lobular; carcinoma lobular in situ; hiperplasia lobular atípica; lesões de células colunares; carcinoma ductal in situ; carcinoma ductal invasor; carcinoma lobular invasor; sobrevida livre de doença; prognóstico

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the frequency of lobular neoplasia (LN) in an institutional series of breast specimens, and to determinate possible associations among different subtypes of LN with low nuclear grade breast lesions (LNGBL). To describe clinical and histopathological characteristics of a series of cases of invasive lobular carcinoma (ILC) and which of these findings were associated to higher rate of local and/or systemic recurrence.

Methods: This is a retrospective study, analyzing a series of cases of patients with pathological diagnosis of breast lobular lesions, treated at the Hospital das Clínicas, from August 1999 to December 2008. Clinical data were obtained from histopathological reports and medical records of patients. Cases of NL with original slides stained with hematoxylin and eosin available were reviewed and classified as atypical lobular hyperplasia (ALH), ductal involvement by cells of ALH (DIALH), lobular carcinoma in situ (LCIS) and pleomorphic LCIS. The coexistence of breast lesions such as columnar cell lesions (CCL), ductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ (DCIS), invasive ductal carcinoma (NOS) and invasive lobular carcinoma (ILC) was evaluated. The association between NL and the different breast lesions were analyzed using the Fisher exact test. The disease-free survival (DFS) in months was evaluated in the ILC cases for the following variables: patient's age, pathologic tumor size, number of axillary lymph node involved by metastases, stage, presence of associated lobular neoplasia, hormone receptor expression (estrogen and progesterone receptor), HER-2 expression, laterality (unilateral or bilateral), histologic tumor grade and type of surgery (radical or conservative). Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method and were compared using the log rank test.

Results: During the study period, 5650 breast specimens were analyzed, 101 (1.8%) with LN and 91 cases (1.61%) showed ILC as primary diagnosis. From the 79 cases of LN that had slides available for review 78.5% presented had CCL, most then without atypia (67.7%). Florid/moderate or usual hyperplasia and atypical ductal hyperplasia were present in 40% and 10.1% respectively of cases of NL. LN was associated with DCIS in 21.5% of cases, and 64.7% of cases were high histologic grade DCIS. Invasive carcinoma was associated with LN in 45.6% of cases with similar frequency (47.2%) of invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma. When we assessed the ILC, we observed a higher frequency of LCIS (33.3%) in relation to ALH (2.8%). The average age of patients was 55.1 ± 12.9 years. The majority of patients was diagnosed by a palpable mass (62%), with an average size of 42.8 ± 22.2 mm (range 12-100 mm), and 42% of the cases were not seen on mammography. The majority of patients (57%) were diagnosed in initial stages (I and II). The most common type of surgical treatment was mastectomy

(52%). Radiotherapy was performed in 55% of cases. Adjuvant chemotherapy and hormone therapy were performed in 42% and 59% of cases respectively. Tumor size greater than 2 cm ($p = 0.03$), the presence of metastases in axillary lymph nodes and the number of lymph nodes affected ($p = 0.001$) were strongly related to DFS.

Conclusions: Our findings suggest a strong association between lobular neoplasia and columnar cell lesions without atypia. We also observed a higher frequency of invasive carcinoma, especially ILC, associated with LCIS when compared to ALH. Patients with ILC with tumors larger than 2 cm and presence of lymph axillary lymph node metastases showed lower DFS.

Keywords:

Lobular neoplasia; lobular carcinoma in situ; atypical lobular hyperplasia; columnar cell lesions; ductal carcinoma in situ; invasive ductal carcinoma; invasive lobular carcinoma; disease-free survival; prognosis.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos clínicos e epidemiologia

O câncer de mama constitui um grupo diverso de tumores em termos de apresentação, morfologia e perfil molecular. De acordo com sua morfologia (padrão citológico e arquitetural) é classificado em dois grupos principais: lesões ductais e lesões lobulares. Apesar de esta classificação sugerir uma origem no ducto ou no lóbulo mamário, a maioria dos cânceres de mama surge da unidade terminal ducto-lobular (UTDL) e o que determina a morfologia é a expressão de diferentes perfis gênicos dos tumores (ELSTON e ELLIS, 1998; SCHMITT e GOBBI, 2006; HANBY e HUGHES, 2008). Quanto a sua extensão, os cânceres da mama são classificados em *in situ* quando não ultrapassam a membrana basal e em invasores quando invadem o estroma mamário (SCHMITT e GOBBI, 2006). As lesões lobulares (LL) mamárias constituem um espectro de lesões que vão desde *in situ* até invasoras.

A lesão mais avançada deste espectro é o carcinoma lobular invasor (CLI) que corresponde a 8-14% dos cânceres invasores de mama. Clinicamente, apresenta-se como massa palpável ou lesão difusa que produz pouca alteração na textura da mama e escassa expressão radiológica na mamografia. O CLI apresenta bom prognóstico, com sobrevida média de 80-90% em 10 anos. Apesar disso, tem maior tendência à bilateralidade e índice elevado de recidiva sistêmica tardia (SCHMITT e GOBBI, 2006).

Em contraste, ainda há controvérsias na literatura quanto ao comportamento biológico do carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Devido não apresentar características clínicas

e radiológicas evidentes a real incidência do CLIS é desconhecida (ARPINO *et al.*, 2004; REIS-FILHO e PINDER, 2007). O diagnóstico de CLIS é usualmente decorrente de achado incidental em biópsias mamárias realizadas por outras indicações, variando sua frequência na literatura entre 0,5% a 3,6% dos espécimes (HAAGENSEN *et al.*, 1978; PAGE *et al.*, 1985). No Brasil, um único estudo publicado em literatura indexada avaliou a frequência das lesões lobulares *in situ* em espécimes mamários de uma clínica privada, e demonstrou sua ocorrência em 9,68% dos espécimes (LAGINHA, 2005).

A idade mais freqüente ao diagnóstico das lesões lobulares *in situ* é de 40 a 50 anos, sendo que 80-90% dos casos ocorrem em mulheres na pré-menopausa (SIMPSON *et al.*, 2003). O CLIS tem como característica ser multifocal e bilateral em uma grande proporção dos casos. Mais de 50% das pacientes apresentam múltiplos focos de doença na mama ipsilateral e em cerca de 30% dos casos haverá CLIS na mama contralateral (MORROW e SCHNITT, 2000).

Estudos epidemiológicos indicam que as lesões lobulares estão sendo mais diagnosticadas, especialmente em mulheres pós-menopáusicas. Em mulheres norte-americanas, a proporção de CLI em relação a outros tipos de câncer aumentou de 9,5% em 1987 para 15,6% em 1999 (LI *et al.*, 2003). Esta tendência foi confirmada em população de 6247 mulheres européias, onde a incidência aumentou de 2,9 a 20,5/100.000 mulheres entre 1976 e 1999 (BIGLIA *et al.*, 2007). Análise no banco de dados do Surveillance, Epidemiology, and Results (SEER), evidenciou um aumento na incidência do diagnóstico do CLIS de 0,9/100.000 pessoas-ano entre 1978-1980 para 3,19/100.000 pessoas-ano entre 1996-1998 (LI *et al.*, 2002). Este aumento de incidência das lesões lobulares é desproporcional a incidência relativamente estável dos carcinomas

ductais no mesmo intervalo de tempo, e tem sido relacionado ao uso de terapia de reposição hormonal, especialmente quando associado a progesterona, largamente utilizada neste período, bem como ao aumento do rastreamento mamográfico ocorrido nas últimas décadas (BIGLIA *et al.*, 2007).

1.2. Histórico e nomenclatura

A primeira descrição usando o termo “lobular” foi feita há 69 anos por Foote e Stewart. Neste estudo, os autores propuseram a denominação “carcinoma lobular *in situ*” para enfatizar as similaridades morfológicas entre as células neoplásicas contidas nos lóbulos mamários e aquelas do componente invasor. Concluíram que o CLIS era uma lesão rara e que representava um estágio do desenvolvimento do câncer invasor, por este motivo a mastectomia foi indicada como a forma padrão de tratamento (FOOTE e STEWART, 1941).

Após quase quatro décadas, Haagensen *et al.*(1978) propuseram que o CLIS fosse considerado um processo fundamentalmente benigno. Este autor estudou 211 pacientes com CLIS puro tratadas apenas com biópsia incisional. Após seguimento médio de 14 anos, 10% das pacientes foram diagnosticadas com carcinoma invasor na mama ipsilateral e 9% na mama contralateral. Concluíram então, que a não realização da mastectomia foi apropriada devido à baixa incidência de câncer subsequente e propôs a denominação neoplasia lobular (NL) com o propósito que a cirurgia radical fosse evitada.

Page *et al.* (1985), com base em estudos epidemiológicos, demonstraram que o aumento do risco de desenvolvimento de câncer invasor é proporcional ao comprometimento das unidades lobulares pelas células neoplásicas. Propuseram a classificação das neoplasias lobulares em hiperplasia lobular atípica (HLA) e CLIS, sendo

que a diferenciação entre as duas entidades é mais quantitativa do que qualitativa e dependia da extensão do envolvimento lobular. Na classificação de Page *et al.*(1985) o termo hiperplasia lobular é aplicado quando menos de 50% das unidades lobulares estão expandidas e envolvidas pelas células hiperplásicas. O termo carcinoma lobular *in situ* refere-se a lesões mais extensas, onde mais de 50% das unidades lobulares estão completamente preenchidas e expandidas pelas células proliferadas. O risco de desenvolvimento de carcinoma invasor observado foi de 4-5 vezes para a HLA e 8-11 vezes para o CLIS (PAGE *et al.*, 1985; PAGE *et al.*, 1991). Este mesmo autor descreveu que o envolvimento ductal pelas células da HLA (abreviado como DIALH, neste estudo como EDHLA), também chamado de “disseminação pagetóide”, aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma em 6,8 vezes (PAGE *et al.*, 1988).

O termo neoplasia intralobular mamária (LIN) foi proposto por Tavassoli (1999) para classificar as neoplasias lobulares de acordo com o grau de proliferação e presença de atipia celular. Foram propostos três estágios evolutivos denominados LIN 1, LIN 2 e LIN3 (TAVASSOLI, 1999; BRATTHAUER e TAVASSOLI, 2002). Entretanto, esta classificação não foi adotada pela maioria dos patologistas e também na nova classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) que considera apenas o termo neoplasia lobular (NL) (TAVASSOLI e DEVILEE, 2003). A justificativa para esta simplificação é de que existe uma grande variação inter e intra-observador no diagnóstico e as NL seriam apenas indicadoras de risco para o desenvolvimento de carcinoma invasor. No entanto, nesta nova terminologia foram desconsideradas as diferenças de risco demonstradas em estudos epidemiológicos anteriores, que podem auxiliar na tomada de decisões terapêuticas.

1.3. Morfologia

1.3.1. Carcinoma lobular invasor

O CLI tipo clássico é formado por células pequenas, homogêneas, com padrão de crescimento difuso, caracteristicamente infiltrando o estroma sob a forma de “fila indiana”, em que as células se dispõem entre as fibras colágenas, às vezes com padrão de anel de sinete. Nos subtipos alveolar e sólido, as células crescem em grupos. No subtipo pleomórfico, as células são isoladas, mas com pleomorfismo nuclear acentuado (ELSTON e ELLIS, 1998; SCHMITT e GOBBI, 2006). O carcinoma túbulo-lobular foi descrito por Fisher *et al.* (1977). Este tumor tem as mesmas características do CLI tipo clássico, mas difere pela presença também de formações tubulares de pequeno diâmetro. Devido ao seu excelente prognóstico e suas características morfológicas, existe debate na literatura em se considerar o carcinoma túbulo-lobular um tipo especial de câncer de mama ou um subtipo do CLI (FISHER *et al.*, 1977; HANBY e HUGHES, 2008).

A importância clínica em se identificar os subtipos de CLI foi descrita em estudo publicado recentemente. Após analisar a evolução de 530 casos, os autores concluíram que o CLI tipo clássico apresenta melhor evolução em relação a outros subtipos de CLI (ORVIETO *et al.*, 2008).

1.3.2. Hiperplasia lobular atípica e carcinoma lobular *in situ*

Tanto a HLA quanto o CLIS são caracterizados pela proliferação de células uniformes, arredondadas ou cuboidais, com núcleos redondos ou ovais, e citoplasma claro. As células ocupam parcialmente ou totalmente o lóbulo, mas a arquitetura de base ainda pode ser reconhecida. A HLA ocorre quando há ocupação de menos de 50% dos ácinos de um ou

mais lóbulos, enquanto que o CLIS apresenta-se como distensão de mais de 50% dos ácinos de uma unidade lobular e perda do lúmen residual. EDHLA ocorre quando as células do CLIS ou HLA se estendem entre a camada epitelial e a membrana basal dos ductos terminais (PAGE *et al.*, 1985; PAGE *et al.*, 1991).

1.3.3. Carcinoma lobular *in situ* pleomórfico

Outra entidade descrita nos últimos anos é o CLIS pleomórfico (EUSEBI *et al.*, 1992). Nesta lesão as células mostram maior grau de pleomorfismo nuclear com núcleos e nucléolos distintamente maiores. Necrose central e microcalcificações determinantes podem ser observadas. Estes subtipos podem apenas representar um espectro de lesões, mas é provável que o CLIS pleomórfico tenha um comportamento biológico mais agressivo e implicações clínicas diferentes daquelas do CLIS clássico (REIS-FILHO *et al.*, 2005; ANDERSON *et al.*, 2006; JACOBS, 2006).

1.3.4. Diagnóstico diferencial

Em alguns casos os critérios morfológicos das neoplasias lobulares podem não ser bem identificados, causando confusão com outras lesões proliferativas intraductais. Os principais diagnósticos diferenciais das neoplasias lobulares são: CLIS *versus* carcinoma ductal *in situ* (CDIS) sólido de baixo grau, CLIS pleomórfico *versus* CDIS de alto grau, e carcinomas *in situ* com achados citológicos e/ou arquiteturais que se desviam do padrão não se podendo determinar se a proliferação é lobular ou ductal. Este último grupo tem sido denominado de carcinoma *in situ* de padrão misto ou de padrão indeterminado (GOLDSTEIN *et al.*, 2001; JACOBS *et al.*, 2001). Estudos imuno-histoquímicos (IHQ) para marcadores das vias do complexo catenina-caderina têm sido propostos para auxiliar a

melhor categorização destas lesões, visto que seu diagnóstico diferencial tem implicações terapêuticas importantes (DABBS *et al.*, 2007).

1.3.5. Associação com outras lesões

Estudos têm demonstrado a associação das lesões lobulares com outros tipos de doenças mamárias como o carcinoma tubular invasor e lesões de células colunares (LCC). Esta tríade é descrita em até 53% dos casos de carcinoma tubular invasor (BRANDT *et al.*, 2008). Em pacientes com CLI, a NL, carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e LCC estavam associados em 91%, 42% e 60% dos espécimes respectivamente.

Nos últimos anos, há um interesse renovado nas LCC, pois estas lesões estão sendo encontradas com frequência cada vez maior em biópsias de mama realizadas devido à presença de microcalcificações na mamografia. Têm sido vistas em associação com neoplasias lobulares e carcinomas de baixo grau, sugerindo ser uma forma de lesão precursora inicial no desenvolvimento do câncer de mama (SCHNITT e VINCENT-SALOMON, 2003; CARLEY *et al.*, 2008; ABDEL-FATAH *et al.*, 2007; ABDEL-FATAH *et al.*, 2008; SCHNITT e COLLINS, 2008).

1.4. Perfil molecular

1.4.1. Expressão imuno-histoquímica

Tanto as NL como o CLI apresentam características imunofenotípicas de bom prognóstico como positividade IHQ para receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) e negatividade para HER-2 (ARPINO *et al.*, 2004). No entanto, as formas pleomórficas das lesões lobulares apresentam expressão de marcadores de agressividade como expressão de proteína p53 e HER-2 em até 30% dos casos (REIS-FILHO e PINDER, 2007).

Um dos avanços mais significativos para o diagnóstico destas lesões foi a observação de que quase todos os casos de HLA, CLIS e CLI perdem a expressão IHQ na membrana citoplasmática para a E-caderina, em contraste com os carcinomas ductais que mantêm sua expressão (MOLL *et al.*, 1993; GOLDSTEIN *et al.*, 2001; JACOBS *et al.*, 2001; DA SILVA *et al.*, 2008). A E-caderina (*Human Epitelial Cadherin*) é uma glicoproteína transmembranar cálcio-dependente envolvida diretamente no processo de adesão celular (BARANWAL e ALAHARI, 2009). Porém, deve-se ter cuidado ao se basear exclusivamente na expressão positiva da E-caderina para exclusão do diagnóstico de lesão lobular, pois até 15% dos CLIS e CLI podem apresentar expressão aberrante deste marcador (CHOI *et al.*, 2008; DA SILVA *et al.*, 2008).

Outros marcadores IHQ têm sido utilizados no diagnóstico das lesões lobulares. A p120 catenina é uma proteína intracelular que une o complexo das cateninas ao citoesqueleto celular. Quando há perda da expressão da E-caderina, a p120 catenina fica dispersa no citoplasma, o que explica sua expressão citoplasmática nos CLIS e CLI e membranas nos carcinomas ductais. A β -catenina, componente do complexo das cateninas, perde sua expressão nas lesões lobulares em contraste com sua positividade nas lesões ductais (SARRIO *et al.*, 2004; DABBS *et al.*, 2007). O anticorpo monoclonal anti-citoqueratina (CK) de alto peso molecular 34 β E12 (CK 1, 5, 10, e 14) tem sido utilizado no diagnóstico diferencial dos carcinomas *in situ* de padrão misto por um grupo de pesquisadores. Foi observada positividade IHQ para 34 β E12 nas lesões lobulares e negatividade nas lesões ductais (BRATTHAUER *et al.*, 2002; WHEELER *et al.*, 2004). Porém, o mesmo grupo ao testar separadamente cada uma das CK 1, 5, 10 e 14 não observou a positividade individual esperada sugerindo-se que possa ser um artefato na reação

antigênica ou reação cruzada com outras CK (BRATTHAUER *et al.*, 2003; REIS-FILHO e PINDER, 2007).

1.4.2. Expressão gênica

Estudos envolvendo técnicas de biologia molecular têm auxiliado o entendimento das vias evolutivas do desenvolvimento do câncer de mama. A análise de hibridização gênica comparativa (HGC) permitiu realizar estudos onde se procura a perda de heterozigose, ou seja, identificam-se pontos onde houve perda de uma cópia de um gene, provavelmente por deleção do DNA. Este evento é muitas vezes associado à lesão de um gene supressor do tumor (LAKHANI *et al.*, 2006). Os primeiros estudos envolvendo HGC em HLA e CLIS demonstraram perda de material nos cromossomos 16p, 16q, 17p e 22q; e ganhos de material em 6q com frequência similar em ambas as lesões. Perdas nos cromossomos 1q, 16q e 17p também são vistas no CLI (LAKHANI *et al.*, 1995; BUERGER *et al.*, 1999). Apesar de limitados, estes estudos sugerem similaridades entre o CLIS e o CLI (LAKHANI *et al.*, 2006).

Neste contexto, a perda de expressão IHQ da E-caderina nas lesões lobulares pode ser explicada, em parte, devido a alterações no gene que codifica sua expressão, denominado *CDH1*, que se localiza no cromossomo 16q22.1. As alterações na expressão da E-caderina podem ser devidas a deleções de alelos ou mutações deletérias no gene *CDH1*, porém outras vias moleculares podem estar envolvidas. Como é necessária inativação de ambos os alelos para a perda de expressão, uma combinação de fatores deve estar presente (MASTRACCI *et al.*, 2005; LERWILL, 2006). Vos *et al.* (1997) demonstraram as mesmas mutações no gene *CDH1* no CLIS e no CLI adjacentes no mesmo tumor. Estes dados

demonstram forte evidência da participação da E-caderina na patogênese das lesões lobulares, bem como, suportam a hipótese de um papel precursor do CLIS em relação ao CLI.

As alterações genéticas características das lesões lobulares também são vistas no CLIS pleomórfico. Porém, o CLIS pleomórfico ainda apresenta ampliações nos genes *c-erbB2/neu* e *MYC*, ganhos de material genético em 20q e deleções de 13q. Estas alterações adicionais podem contribuir para o alto grau nuclear e o comportamento mais agressivo dessa variante (REIS-FILHO *et al.*, 2005).

O CLI e os carcinomas tubulares (CT), cribriforme e tubulo-lobular invasores têm sido incluídos em uma categoria de tumores de baixo grau histológico que apresentam bom prognóstico e poucas alterações genéticas. Eles frequentemente apresentam perdas no cromossomo 16q e ganhos de 1q, expressão positiva para receptores de estrógeno e diferenciação glandular. Em contraste, tumores de alto grau histológico apresentam alterações genéticas mais complexas incluindo perdas de 8p, 11q, 13q, 14q; ganhos em 1q, 5p, 8q, 17q; e ampliações nos cromossomos 6q22, 8q22, 11q13, 17q12, 17q22-24, e 20q13; frequentemente são negativos para expressão de receptores de estrógeno, e positivos para HER-2 e marcadores basais. Co-expressão de alterações tipicamente vistas em lesões de baixo e alto grau é rara, sugerindo diferentes rotas de evolução para estas lesões (ABDEL-FATAH *et al.*, 2007; REIS-FILHO e PINDER, 2007; ABDEL-FATAH *et al.*, 2008).

1.5. Risco para o desenvolvimento de carcinoma

A definição clássica de que as neoplasias lobulares são apenas fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma invasor são fundamentadas nos primeiros estudos

epidemiológicos que apresentaram três conclusões principais. A primeira é que as neoplasias lobulares evoluem para carcinoma invasor de forma muito lenta, não sendo, portanto, uma lesão muito importante. Em segundo lugar, o risco de carcinoma após o diagnóstico de neoplasia lobular é igual em ambas as mamas, não sendo possível uma lesão ser precursora para a mama contralateral. Por último, o carcinoma que eventualmente surge, tem iguais probabilidades de apresentar morfologia ductal ou lobular (HAAGENSEN *et al.*, 1978; ROSEN *et al.*, 1978; LAKHANI, 2003).

Entretanto, observações epidemiológicas, morfológicas, imuno-histoquímicas e genéticas mais recentes têm apoiado a hipótese de que as neoplasias lobulares também sejam precursoras do carcinoma invasor, em particular o CLI (LERWILL, 2006):

O risco de desenvolvimento do carcinoma invasor é mais comum na mama ipsilateral. Estudo envolvendo 252 pacientes com HLA demonstrou que, após um tempo médio de seguimento de 14,8 anos, 20% das mulheres desenvolveram carcinoma invasor. O risco de desenvolvimento de câncer invasor foi três vezes maior na mama ipsilateral do que na contralateral (PAGE *et al.*, 2003). Pacientes com CLIS também apresentam um risco de recorrência na forma invasora aumentado em até 5,5 vezes em relação à mama contralateral (OTTESEN *et al.*, 2000).

Neoplasia lobular e CLI são vistos freqüentemente juntos no mesmo tumor. Esta associação é vista em até 90% dos CLI (ABDEL-FATAH *et al.*, 2007).

Ambas as lesões têm perfis IHQ semelhantes incluindo perda da expressão da E-caderina e β -catenina, e localização citoplasmática da p120-catenina (DABBS *et al.*, 2007).

O CLI ocorre com frequência de 23-82% após um diagnóstico de neoplasia lobular. Em contraste, o índice de ocorrência na população geral é de 5 – 14% dos carcinomas (ARPINO *et al.*, 2004; LERWILL, 2006).

Tanto as neoplasias lobulares como o CLI apresentam perdas e ganhos de material genético semelhantes, muitas vezes compartilhando as mesmas mutações no gene que codifica a E-caderina (NAYAR *et al.*, 1997; VOS *et al.*, 1997; SIMPSON *et al.*, 2008).

Diante das evidências disponíveis até o momento, pode-se afirmar que as neoplasias lobulares são tanto fatores de risco como lesões precursoras, apesar de não obrigatórios, do câncer de mama.

1.6. Tratamento

O tratamento do CLI não difere do recomendado para o CDI e deve ser avaliado de acordo com o estadiamento clínico na ocasião do diagnóstico. Entretanto, o diagnóstico precoce e a escolha do tratamento cirúrgico do CLI permanecem um desafio. As características biológicas do CLI têm dificultado estimar a extensão da doença pelo exame físico, mamografia e também pode levar a dificuldade na detecção de metástases axilares. Esses fatores fazem com que haja uma tendência na utilização de terapias radicais no tratamento do CLI (BIGLIA *et al.*, 2007).

Cirurgias conservadoras, desde que sejam obtidas margens livres e associadas à radioterapia, estão sendo amplamente usadas para o CLI produzindo resultados equivalentes àqueles vistos com tratamentos mais agressivos (MOLLAND *et al.*, 2004; SINGLETARY *et al.*, 2005). Contudo, alguns autores recomendam que em pacientes jovens

e com tumores de alto grau nuclear a mastectomia deva ser a melhor opção devido à menor taxa de recorrência local (HUSSIEN *et al.*, 2003).

O principal determinante na indicação de qual o melhor tratamento para as neoplasias lobulares é o risco de desenvolvimento de carcinoma invasor após o diagnóstico destas lesões. Estratégias terapêuticas variam ao se considerar a NL um precursor anatômico do carcinoma invasor, uma lesão pré-maligna obrigatória ou simplesmente um marcador de risco aumentado para o desenvolvimento de câncer mamário. As opções de tratamento incluem desde o acompanhamento clínico e radiológico rigoroso, associado ou não a hormonioterapia profilática com tamoxifeno, até a mastectomia profilática bilateral (MORROW e SCHNITT, 2000; NCCN, 2010). Alguns pontos que suscitam discussão ainda maior são os referentes a condutas frente ao diagnóstico de neoplasia lobular em biópsias de fragmento, o papel da hormonioterapia, a conduta frente ao diagnóstico de CLIS pleomórfico, o significado das neoplasias lobulares nas margens de cirurgias conservadoras e o papel da mastectomia profilática na abordagem destas lesões.

1.6.1. Manejo após diagnóstico por biópsia de fragmento

Com o uso disseminado da mamografia para o diagnóstico precoce do câncer de mama, microcalcificações estão sendo mais diagnosticadas e, quando suspeitas, têm sido abordadas cirurgicamente através de biópsia excisional ou por biópsia de fragmento guiada por estereotaxia. As neoplasias lobulares têm sido observadas em associação com microcalcificações em até 40% dos casos diagnosticados por biópsia de fragmento.

Porém, é raro que as microcalcificações estejam contidas nas NL, estando geralmente associadas a outras lesões benignas ou malignas (REIS-FILHO e PINDER, 2007).

Os dados na literatura a respeito da necessidade de excisão da lesão após o diagnóstico de NL por biópsia de fragmento, apesar de numerosos, são contraditórios. A subestimação de carcinomas tem sido descrita em até 31% dos casos. Quando comparados separadamente o risco de subestimação no CLIS é três vezes maior que na HLA. Por estes motivos, a excisão cirúrgica em todos os casos tem sido recomendada por alguns autores (ELSHEIKH e SILVERMAN, 2005; MAHONEY *et al.*, 2006; KARABAKHTSIAN *et al.*, 2007; CANGIARELLA *et al.*, 2008; POLOM *et al.*, 2009). Entretanto, outros estudos recomendam uma conduta não-cirúrgica devido ao fato de não encontrarem índices de subestimação de carcinoma significativos. Nestes trabalhos, a recomendação é que a conduta cirúrgica deva ser indicada de forma individualizada quando outros indícios clínicos ou mamográficos de malignidade estiverem presentes, quando outras lesões de maior risco para carcinoma forem diagnosticadas em conjunto ou quando a extensão da neoplasia lobular for difusa (LIBERMAN *et al.*, 1999; JACOBS *et al.*, 2002; BOWMAN *et al.*, 2007; ESSERMAN *et al.*, 2007; HWANG *et al.*, 2008; MULHERON *et al.*, 2009).

1.6.2. Hormonioterapia

O único estudo que avaliou o uso de tamoxifeno em relação ao CLIS foi o NSABP P-01. Este estudo avaliou 13.338 mulheres com risco elevado para câncer de mama baseado em um índice elevado no modelo de Gail, idade maior que 60 anos ou história de biópsia prévia de CLIS ou hiperplasia ductal atípica (HDA). As pacientes com CLIS foram divididas em dois grupos: 411 receberam placebo e 415 tamoxifeno. Os resultados demonstraram

que 18 pacientes do grupo placebo e oito do grupo tamoxifeno desenvolveram câncer de mama invasivo, o que representa uma redução de risco de 56% em pacientes com CLIS que usaram tamoxifeno (FISHER *et al.*, 1998). O IBIS-II, estudo randomizado envolvendo quimioprevenção com inibidores da aromatase, está em andamento e poderá fornecer maiores informações sobre este tema (CUZICK, 2008).

1.6.3. Cirurgia conservadora

Outro tema polêmico na literatura é o significado clínico das neoplasias lobulares nas margens cirúrgicas de cirurgias conservadoras para tratamento do câncer de mama. As evidências de que as neoplasias lobulares são lesões precursoras não obrigatórias do carcinoma invasor, principalmente na mama ipsilateral, favorecem a hipótese de que, caso as margens cirúrgicas estejam comprometidas por estas lesões, ocorreria maior índice de recorrência local ao longo do seguimento. Esta hipótese foi confirmada em dois estudos, o mais significativo deles demonstrou um índice de recorrência após cirurgia conservadora até 29% em 10 anos em pacientes com CLIS na margem cirúrgica em comparação com 6% de recorrência nas pacientes sem CLIS na margem ($p < 0,0003$) (SASSON *et al.*, 2001; JOLLY *et al.*, 2006). Em contraste, a maioria dos estudos publicados sobre o tema não demonstrou associação significativa entre a presença de CLIS na margem cirúrgica e recorrência local (MORAN e HAFFTY, 1998; ABNER *et al.*, 2000; BENDAVID *et al.*, 2006; CIOCCA *et al.*, 2008).

1.6.4. CLIS pleomórfico

Devido à falta de estudos com longo seguimento e os trabalhos disponíveis apresentarem um número relativamente pequeno de casos, as recomendações de

tratamento para o CLIS pleomórfico são fundamentadas em seu potencial biológico. Os protocolos de condutas atuais recomendam a exérese completa da lesão seguido de hormonioterapia, porém o papel da obtenção de margens de segurança e da radioterapia é desconhecido (NCCN, 2010).

1.6.5. Mastectomia profilática

Mastectomia profilática em pacientes com neoplasias lobulares tem sido sugerida devido ao risco de câncer bilateral, principalmente em pacientes com predisposição genética e historia familiar fortemente positiva (ANDERSON *et al.*, 2006). O achado histopatológico de HLA e CLIS é mais comum em pacientes com mutações de *BRCA 1* ou *2* submetidas à mastectomia profilática do que em pacientes sem mutação (HOOPERBRUGGE *et al.*, 2003; KAUFF *et al.*, 2003; HOOPERBRUGGE *et al.*, 2006; ISERN *et al.*, 2008).

O uso de mastectomia profilática contralateral aumentou em 148%, entre 1998 e 2005, nos EUA em pacientes com carcinoma ductal *in situ* ipsilateral. A associação com CLIS foi relacionada à maior probabilidade de indicação deste procedimento (TUTTLE *et al.*, 2009). Em pacientes com carcinoma invasor também houve um aumento de 2,1 vezes na realização de mastectomia profilática contralateral. Histologia lobular juntamente com idade jovem e raça não-hispânica foi associada com um aumento significativo na realização da cirurgia (TUTTLE *et al.*, 2007). A biópsia de linfonodo sentinela tem sido sugerida durante a mastectomia profilática contralateral em pacientes com CLI e CLIS devido ao aumento no risco de detecção de carcinoma oculto nestas pacientes em 9,7% e 7,7% respectivamente (BOUGHEY *et al.*, 2006).

1.7. Justificativa

Devido a sua menor frequência, os estudos sobre aspectos clínico-patológicos e evolutivos das lesões lobulares são menos comuns do que aqueles que abordam o CDI, principalmente em nosso país. As crescentes descobertas das vias moleculares do desenvolvimento das lesões lobulares ainda necessitam ser aplicadas e validadas na prática clínica. O aumento do diagnóstico destas lesões observado nos últimos anos fez crescer também a necessidade do maior conhecimento sobre a evolução destes tumores. Decidimos então, avaliar os aspectos clínicos, anátomo-patológicos e evolutivos de uma série de lesões lobulares da mama tratados em nossa instituição.

2. OBJETIVOS

Avaliar:

1. A frequência de diagnósticos histopatológicos de HLA, CLIS e CLI em uma série de casos de espécimes mamários recebidos para estudo anátomo-patológico.
2. A frequência de associação das neoplasias lobulares com outras lesões mamárias proliferativas, pré-malignas e malignas.
3. As características clínicas e anátomo-patológicas de uma série de casos de carcinoma lobular invasor e determinar quais destes achados foram significativos para um maior índice de recidiva local e/ou sistêmica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo analisando uma série de casos de pacientes com diagnóstico anátomo-patológico de lesões lobulares da mama. Os casos foram selecionados a partir de revisão nos arquivos de laudos anátomo-patológicos do Serviço de Patologia Mamária do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG, no período de agosto de 1999 a dezembro de 2008.

3.1. Critérios de inclusão:

- Pacientes do sexo feminino submetidas à biópsia mamária e seguimento no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) com diagnóstico de HLA, CLIS e CLI.
- Nos casos de neoplasias lobulares, as lâminas e/ou blocos de parafina deveriam estar disponíveis para reavaliação.
- Nas pacientes com CLI o prontuário deveria estar disponível para pesquisa de dados clínicos e de seguimento.

3.2. Dados clínicos

Os dados clínicos analisados foram obtidos a partir das requisições de exames histopatológicos arquivados no Laboratório de Patologia Mamária e da pesquisa nos prontuários médicos das pacientes, arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HC/UFMG.

Foram coletados em protocolo específico (Anexo1) dados como: idade ao diagnóstico inicial; método de diagnóstico (clínico, mamográfico, ultra-sonográfico); tratamentos

complementares (tipo de cirurgia, tratamento quimioterápico, hormonioterapia, radioterapia); recidivas (tempo livre de doença e local); tempo de seguimento clínico.

3.3. Dados histopatológicos dos laudos originais

Os dados histopatológicos foram obtidos dos laudos anátomo-patológicos e/ou relatórios prévios arquivados no serviço de Patologia, sendo coletados em protocolo específico (Anexo 1): tipo de espécime; diagnóstico histopatológico da lesão lobular (HLA, CLIS e CLI), se o diagnóstico inicial da lesão lobular foi incidental por estar associada à outra doença mamária que produziu manifestação clínica ou mamográfica, presença de outras lesões benignas ou malignas coexistentes. Foram também avaliados: o tamanho do tumor no exame anátomo-patológico, número de linfonodos acometidos por metástases do câncer de mama, resultados da pesquisa de receptores hormonais de estrógeno e progesterona e HER-2.

Nos casos de CLI, não foram incluídos casos em que havia outros subtipos tumorais associados (CLI mistos). O estadiamento clínico do tumor foi avaliado em relação ao tamanho, comprometimento axilar e presença de metástases segundo o sistema TNM (AJCC, 2002).

3.4. Revisão histopatológica

As lâminas originais coradas pelo método de hematoxilina e eosina (HE) disponíveis dos casos contendo diagnóstico de neoplasia lobular nos laudos originais (HLA, EDHLA, CLIS e CLIS pleomórfico) foram revistos por dois observadores (DSG e HG) em microscópio de dupla observação.

Foi realizado protocolo específico para esta fase do estudo (Anexo 2), sendo analisado os seguintes itens: confirmação do diagnóstico de NL; lesões benignas associadas (metaplasia apócrina, cicatriz radial, adenose esclerosante, presença de microcalcificações associadas); presença de alterações de células colunares associadas (lesão de células colunares sem atipias, lesão de células colunares com atipias, hiperplasia de células colunares sem atipias e hiperplasia de células colunares com atipias) ; presença de hiperplasias epiteliais associadas (hiperplasia leve, hiperplasia moderada/florida e hiperplasia ductal atípica); presença de CDIS associado e seus diferentes graus histológicos (baixo, moderado e alto grau); presença de componente invasor associado, seus diferentes tipos histológicos e graduação do tumor.

As lesões mamárias estudadas foram classificadas segundo os critérios descritos a seguir:

3.4.1. Lesões benignas

Foram escolhidas três lesões benignas para compor o estudo devido ao fato de serem lesões freqüentes e de não apresentarem grau de associação com neoplasias lobulares descritas na literatura, servindo como “grupo controle” em relação a outras lesões com associações já estabelecidas.

- Adenose esclerosante – caracterizada pelo número maior que o normal de ductulos terminais ou unidades acinares, determinando aumento do lóbulo mamário. Associa-se fibrose do estroma intralobular, alongamento e distorção do estroma intralobular. A adenose esclerosante implica em risco relativo discretamente aumentado para desenvolvimento de câncer de mama (1,2-2 vezes) (ELSTON e ELLIS, 1998).

- Cicatriz Radial – também chamada de lesão esclerosante radial. É referida como lesão esclerosante complexa quando tem dimensões maiores que 1 cm (PAGE e ANDERSON, 1997). A cicatriz radial e/ou lesão esclerosante complexa são lesões constituídas por centro fibro-elastótico circundado por elementos epiteliais (dúctulos ou túbulos) que assumem aspecto estrelado (ELSTON e ELLIS, 1998).
- Metaplasia apócrina – pode ocorrer em cistos, ductos e lóbulos, ou como parte de outras condições benignas. O epitélio apócrino é formado por células de citoplasma acidófilo, granular, com perda de parte do citoplasma como secreção (microprojeções do citoplasma para o lúmen, os núcleos situados basalmente, redondos, regulares, com nucléolos pequenos (ELSTON e ELLIS, 1998).

3.4.2. Lesões de células colunares

Constituem um espectro de alterações que surgem na unidade terminal ducto-lobular caracterizado pela presença de células epiteliais colunares revestindo UTDL variavelmente dilatadas. A última classificação da OMS classifica as LCC com atipias com o termo de “atipia plana” (TAVASSOLI e DEVILEE, 2003). Entretanto, utilizamos para classificação das LCC a classificação de Schnitt e Vincent-Salomon (2003), por considerarmos mais adequada e com maior possibilidade de reprodutibilidade diagnóstica (O'MALLEY *et al.*, 2006) (FIG. 1).

- Alteração de células colunares (ACC) – caracterizada por uma ou duas camadas de células colunares com núcleos uniformes e alongados, orientadas perpendicularmente a membrana basal. Os nucléolos são ausentes ou não facilmente percebidos. (FIG. 1A)

- Hiperplasia de células colunares (HCC) - caracterizada por mais de duas camadas de células colunares com núcleos uniformes e alongados, orientados perpendicularmente a membrana basal. Os nucléolos são ausentes ou não facilmente percebidos. Padrões arquiteturais complexos não estão presentes. (FIG. 1B)
- Alteração de células colunares com atipias (ACC c/atipias) - caracterizada por uma ou duas camadas de células colunares com atipias citológicas presentes (geralmente de baixo grau). As células ficam semelhantes as do carcinoma tubular; mitoses são incomuns. (FIG. 1C)
- Hiperplasia de células colunares com atipias (HCC c/atipias) - caracterizada por mais de duas camadas de células colunares com atipias citológicas presentes (geralmente de baixo grau). As células ficam semelhantes as do carcinoma tubular, mitoses são incomuns. (FIG. 1D)

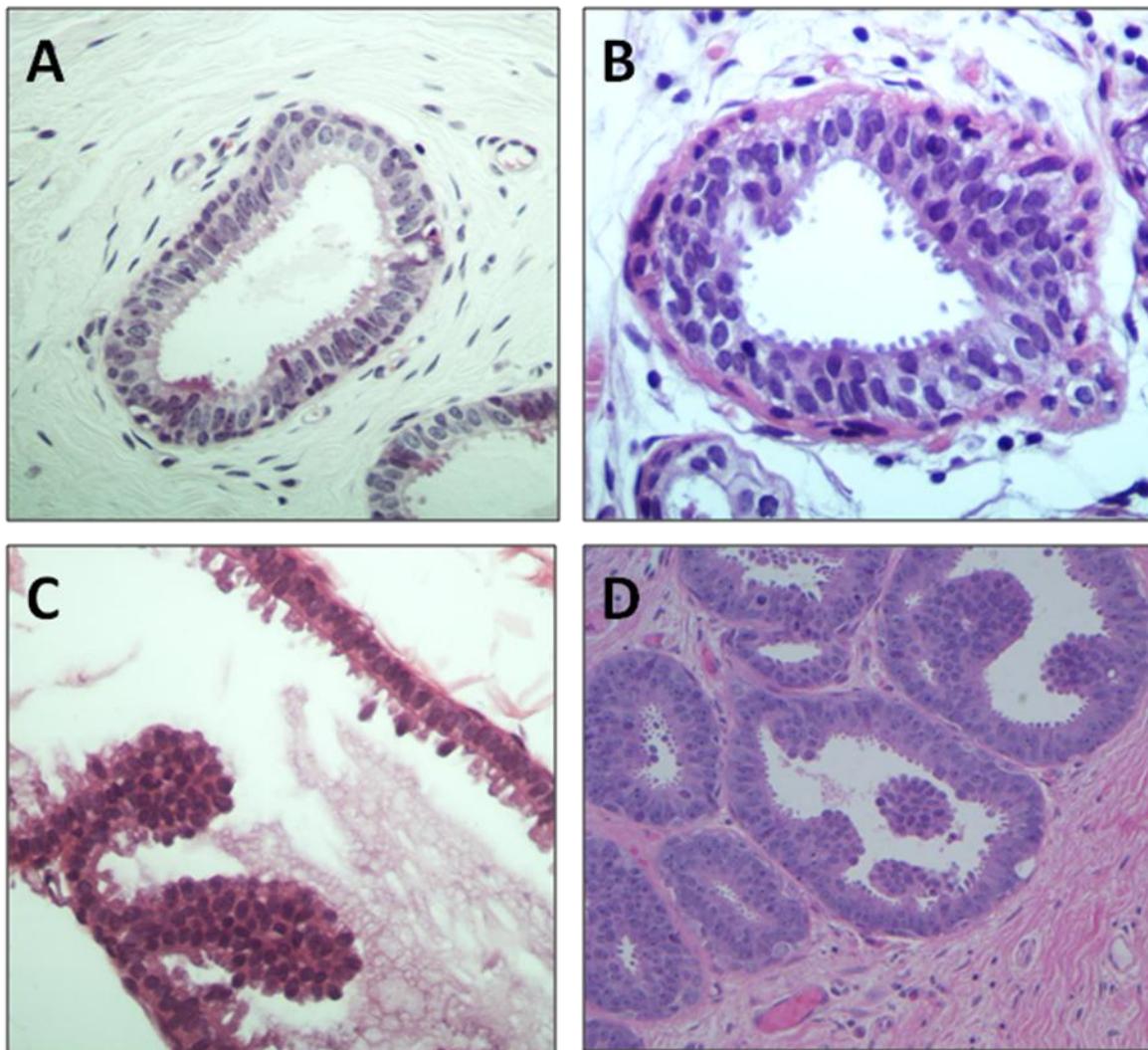


Figura 1 - Espectro das lesões de células colunares (400x). Em A, alteração de células colunares sem atipias. Em B, hiperplasia de células colunares sem atipias. Em C, alteração de células colunares com atipias (formação de micropapilas ou microtufos). Em D, Hiperplasia de células colunares com atipias.

3.4.3. Hiperplasias ductais

- Hiperplasia ductal leve – é a forma mais branda de hiperplasia, caracterizada pela presença de 3 a 4 camadas de células acima da membrana basal. Não tem significado clínico (PAGE *et al.*, 1985; ELSTON e ELLIS, 1998).
- Hiperplasia ductal moderada/florida – as células proliferam além de 3 a 4 camadas e têm a tendência de distender os espaços ou ductos envolvidos e cruzar estes espaços formando pontes ou preenchendo parcial ou totalmente estes espaços. Fendas ou espaços periféricos irregulares de diferentes tamanhos e formatos se formam. O risco de desenvolvimento de carcinoma é de 1,5 – 2 vezes (PAGE *et al.*, 1985).
- Hiperplasia ductal atípica – É um diagnóstico de exclusão. Deve ser diagnosticado quando elementos que definem citologicamente e histologicamente o CDIS de baixo grau estão presentes, mas envolvem incompletamente dois espaços ou medem em conjunto menos de 2 mm (PAGE *et al.*, 1985; ELSTON e ELLIS, 1998).

3.4.4. Neoplasias lobulares

A classificação histológica das neoplasias lobulares adotada foi a de Page (FIG. 2) na qual (PAGE *et al.*, 1985):

- HLA ocorre quando há preenchimento e expansão de menos de 50% dos ductulos de um ou mais lóbulos.
- CLIS apresenta-se como distensão por células proliferadas de mais de 50% dos ductulos de uma unidade lobular e perda do lúmem intracelular residual.

- Envolvimento ductal por células da hiperplasia lobular atípica ocorre quando as células do CLIS ou HLA se estendem entre a camada epitelial e a membrana basal do ducto terminal.

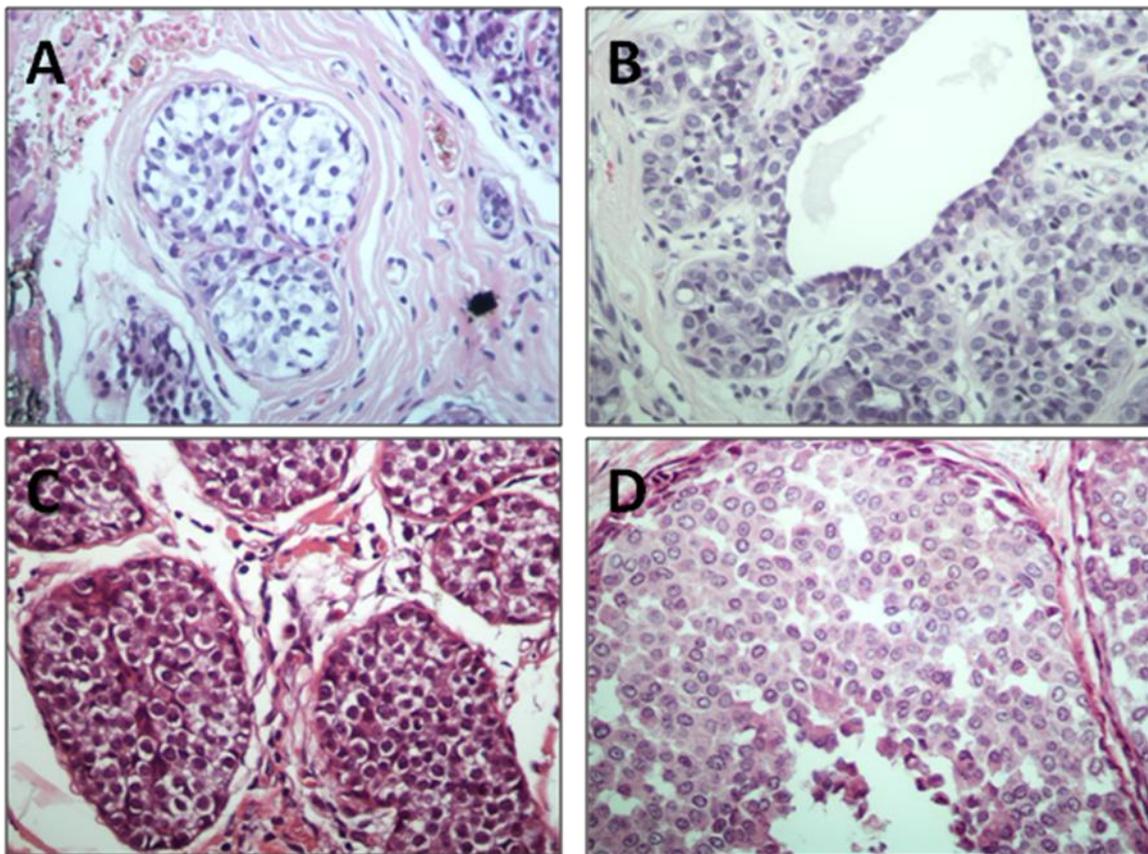


Figura 2 - Espectro das neoplasias lobulares (400x). Em A, hiperplasia lobular atípica (HLA). Em B, envolvimento ductal pelas células da HLA. Em C, carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Em D, CLIS pleomórfico.

3.4.5. Carcinoma ductal *in situ*

Os casos de carcinoma ductal *in situ* foram classificados segundo seu grau histológico conforme os seguintes critérios (LAGIOS, 1990):

Quadro 1 - Classificação do grau do tumor no CDIS

	Baixo grau	Grau intermediário	Alto grau
Grau nuclear	G2 ou G1	G2 ou G1	G3
Necrose	Ausente ou escassa	Presente	Geralmente presente e extensa
Arquitetura	Papilar e micropapilar	Todos os padrões, sobretudo misto e cribriforme	Comedo, misto, sólido, micropapilar, raramente cribriforme

Adaptado de Schmitt e Gobbi (2006)

3.4.6. Carcinomas invasores

Para a classificação histológica dos carcinomas invasores, foram empregadas as recomendações de Page *et al.* (1998) adotadas pelo Colégio Americano de Patologia, onde os carcinomas são divididos em ductal sem outra especificação (SOE), “tipo especial puro” se exibir características específicas em mais de 90% do tumor, e “tipo especial variante” caso as características específicas estejam presentes em 75% a 90% do tumor (ELSTON e ELLIS, 1998; PAGE *et al.*, 1998; FITZGIBBONS *et al.*, 2000). Os tipos especiais avaliados foram: lobular, tubular, túbulo-lobular, colóide, papilar, micropapilar, medular e apócrino.

3.4.7. Graduação histológica

Os carcinomas invasores foram graduados utilizando o Sistema de Nottingham, onde o tumor é classificado como bem diferenciado (baixo grau ou grau I), moderadamente diferenciado (grau intermediário ou grau II) ou pouco diferenciado (alto grau ou grau III). Estas categorias são avaliadas através de números atribuídos a três fatores (formação tubular, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica), os quais geram valores de 1 a 3, que somados resultam em um “score” final de 3 a 9. O tumor é então classificado como grau I quando a soma dos valores foi de 3, 4 ou 5; grau II, com os valores 6 ou 7; e grau III, se os valores foram 8 ou 9. Na avaliação do índice mitótico, a contagem de figuras de mitose será efetuada na periferia do tumor, escolhendo-se a área de maior atividade proliferativa da neoplasia (“área quente” ou “hot spot”), sendo examinados 10 campos microscópicos consecutivos de grande aumento (objetiva de 40x) (ELSTON e ELLIS, 1998).

3.5. Análise estatística

Curvas de sobrevida foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier após dicotomização das variáveis contínuas e foram comparadas usando o teste Log rank. A mediana da sobrevida livre de doença (SLD) foi apresentada com intervalo de confiança de 95%. O modelo de regressão de Cox foi utilizado também para análise uni e multivariada, e os diferentes modelos foram comparados pelo teste de razão de verossimilhanças, conforme orientação de Collett (2003). A diferença entre as médias de idades entre os diferentes grupos de NL foi calculada por ANOVA e a associação entre as NL e as diferentes lesões mamárias foi analisada utilizando o teste exato de Fisher, qui-

quadrado e qui-quadrado de tendência. Os softwares utilizados para análise foram Epi-Info versão 2000 e SPSS versão 17.0.

3.6. Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG sob o parecer nº. 597/07 (Anexo 3).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos e sua conseqüente discussão serão apresentados de forma alternativa, como dois artigos científicos.

O primeiro artigo; denominado: **“Neoplasias Lobulares: freqüência e associação com lesões mamárias de baixo grau nuclear”**; ainda não foi submetido para publicação.

O segundo artigo; denominado **“Carcinoma lobular invasor da mama: aspectos clínicos, anátomo-patológicos e sobrevida em uma série de casos tratados na mesma instituição”**; foi submetido à publicação na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO). O artigo está formatado segundo as normas de envio de manuscritos à revista e acompanha o e-mail de protocolo de submissão.

4.1. Artigo 1 - Neoplasias Lobulares: frequência e associação com outras lesões mamárias

Neoplasias Lobulares: frequência e associação com lesões mamárias de baixo grau nuclear

Lobular Neoplasia: frequency and association with low nuclear grade breast lesions

Douglas Soltan Gomes ¹

Débora Balabram ²

Simone Souza Porto ³

Helenice Gobbi ⁴

Laboratório de Patologia Mamária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

(1) Mastologista e Ginecologista. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Patologia , UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

(2) Cirurgiã-Geral. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

(3) Bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

(4) Professora-Associada de Anatomia Patológica, Doutora em Patologia, Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Resumo

Objetivo: Avaliar a freqüência das neoplasias lobulares (NL) em uma série de biópsias mamárias realizadas e examinadas em uma mesma instituição, e determinar se houve uma maior associação dos diferentes subtipos de NL com lesões mamárias benignas e malignas.

Métodos: Os casos foram selecionados a partir revisão nos arquivos de laudos anátomo-patológicos do Serviço de Patologia Mamária da Faculdade de Medicina da UFMG, no período de agosto de 1999 a dezembro de 2008. Os casos de NL com lâminas originais coradas pela hematoxilina e eosina disponíveis foram revistas e classificadas em hiperplasia lobular atípica (HLA), envolvimento ductal pelas células da HLA (EDHLA), carcinoma lobular in situ (CLIS) e CLIS pleomórfico. Foi avaliada a coexistência das seguintes lesões mamárias: lesões de células colunares, hiperplasias ductais, carcinoma ductal in situ (CDIS), carcinoma ductal invasor (CDI) sem outra especificação e carcinoma lobular invasor (CLI). A associação entre NL e diferentes lesões mamárias foi analisada utilizando o teste exato de Fisher, qui-quadrado e qui-quadrado de tendência.

Resultados: No período do estudo, 5.650 espécimes mamários provenientes da mesma instituição foram analisados no LPM. Destes, 101 (1,8 %) apresentavam neoplasia lobular. Dos 79 casos de NL que apresentavam lâminas disponíveis para revisão, 78,5% apresentavam lesões de células colunares (LCC), a maioria das LCC sem atipias (67,7%). As hiperplasias ductais moderada/florida e atípica estavam presentes em 40% e 10,1% das NL respectivamente. As NL estavam associadas com CDIS em 21,5 % dos casos, sendo a maioria (64,7%) CDIS de alto grau histológico. Carcinomas invasores estavam

presentes juntamente com NL em 45,6% dos casos, com freqüências semelhantes de CDI e CLI. Porém, quando avaliamos os casos de CLI, observamos uma maior freqüência de CLI concomitante a CLIS (33,3%) em comparação a EDHLA (11,1%) e HLA (2,8%). Notamos também uma associação linear significativa ($p= 0,03$) de maior freqüência de carcinomas invasores concomitantes ao CLIS em comparação a DIALH e HLA.

Conclusões: Nossos achados mostraram alta associação entre as neoplasias lobulares e lesões de celular colunares. No entanto, diferente de outras séries, classificamos a maioria dos casos como LCC sem atipias. Observamos também maior freqüência de carcinoma invasor, mais comumente CLI, associados às formas mais desenvolvidas de NL (CLIS).

Palavras-chave:

Neoplasia lobular; carcinoma lobular in situ; hiperplasia lobular atípica; lesões de células colunares; carcinoma ductal in situ; carcinoma ductal invasor; carcinoma lobular invasor

Abstract

Objective: To evaluate the frequency of lobular neoplasia (LN) in a series of breast biopsies performed and examined in a single institution, and to determinate possible associations of different subtypes of LN with benign and malign breast lesions.

Methods: Cases were selected after reviewing the archived pathological reports of the Laboratory of Breast Pathology, School of Medicine of UFMG, from August 1999 to December 2008. Cases of NL with original slides stained with hematoxylin and eosin available were reviewed and classified as atypical lobular hyperplasia (ALH), ductal involvement by cells of ALH (DIALH), lobular carcinoma in situ (LCIS) and pleomorphic LCIS Coexistence of breast lesions: columnar cell lesions (CCL), ductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ (DCIS), invasive ductal carcinoma (IDC) and invasive lobular carcinoma (ILC), was evaluated. The association between NL and the different breast lesions was analyzed using the Fisher exact test.

Results: During the study period, 5650 breast specimens from the same institution were analyzed, 101 (1.8%) with LN had in their original reports. 79 cases of LN that had slides available for review, 78.5% had LCC, mostly related to changes in columnar cells without atypia (67.7%). Florid/moderate ductal and atypical hyperplasia were present in 40% and 10.1% of cases of LN respectively. LN was associated with DCIS in 21.5% of cases, and 64.7% of cases were high grade DCIS. Invasive carcinoma was present in 45.6% of cases of LN with similar frequency (47.2%) of IDC and ILC. We observed a significant linear trend ($p < 0,03$) of higher frequency of invasive carcinomas concomitant with LCIS compared with ALH. Invasive lobular carcinomas were associated with LCIS in 33% of the cases, compared with 2.8% of ALH cases.

Conclusions: Our findings confirmed a frequent association between lobular neoplasia and columnar cell lesions. However, different from other studies, the majority of CCL were without atypia. We also found higher frequency of invasive carcinoma, more commonly ILC, associated with more developed forms of NL (LCIS).

Keywords:

Lobular neoplasia, lobular carcinoma in situ, atypical lobular hyperplasia, columnar cell lesions, ductal carcinoma in situ, invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma

Introdução

O carcinoma lobular in situ (CLIS) foi descrito por Foote e Stewart em 1941, e recebeu esta denominação devido a similaridades citológicas com o carcinoma lobular invasor. Ambos apresentam células pequenas, desconexas, uniformes, cuboidais, muitas vezes apresentando vacúolo citoplasmático. O CLIS foi inicialmente considerado forma precursora do carcinoma invasor por estar frequentemente associado a carcinoma lobular invasor (CLI)¹. Estudos epidemiológicos posteriores demonstraram que o risco de desenvolvimento de lesão invasora não era tão alto, de evolução lenta e ocorria tanto na mama ipsilateral como também a mama contralateral ². Outros trabalhos confirmaram o comportamento biológico indolente do CLIS e clinicamente foi considerado marcador de risco para o câncer invasor de mama, sendo o risco proporcional ao comprometimento das unidades lobulares pelas células neoplásicas ³, ⁴. Devido a este comportamento biológico, Haagensen *et al.* propuseram substituir a terminologia “carcinoma” lobular por “neoplasia” lobular diminuindo o impacto de malignidade e potencial causa de mortalidade associado à expressão “carcinoma” ².

Estudos do grupo de Page e colaboradores, correlacionando a extensão das lesões lobulares e evolução das pacientes, propuseram estratificar semiquantitativamente as lesões em hiperplasia lobular atípica (HLA) para lesões menos extensas e CLIS para lesões mais extensas. Os riscos de desenvolvimento de carcinoma invasor foram calculados em 4-5 vezes para a HLA e 8-11 vezes para o CLIS ⁴. Observou-se ainda que o envolvimento ductal pelas células da HLA (EDHLA), também chamado de “disseminação pagetóide”, apresentava um risco intermediário de desenvolvimento de carcinoma de 6,8 vezes ⁵. Esta classificação foi amplamente

utilizada na literatura nos últimos 20 anos. No entanto, a última classificação dos tumores da OMS optou por agrupar o espectro destas lesões sob o nome de neoplasia lobular (NL), sem considerar o diferente potencial evolutivo das mesmas ⁶.

Estudos mais recentes, empregando novas técnicas de biologia molecular, trouxeram mais informações a respeito das lesões lobulares. Foram demonstradas similaridades genéticas, como perdas de material cromossômico em 16q e ganhos em 1q, em NL e outras lesões mamárias de baixo grau nuclear (LMBG) incluindo lesões de células colunares (LCC), carcinoma ductal in situ (CDIS) de baixo grau, carcinoma tubular invasor (CT) e CLI. Estas similaridades sugerem uma via evolutiva comum onde lesões precursoras de baixo grau evoluem para carcinomas in situ e invasores também de baixo grau nuclear ^{7,8}.

Estudos subsequentes confirmaram a frequente coexistência de lesões de células colunares com atipias e carcinoma ductal in situ e invasor de baixo grau, em especial carcinomas tubular e lobular invasores ⁹⁻¹³. Entretanto, poucos estudos avaliaram esta associação a partir do diagnóstico de NL em espécimes mamários ^{14, 15}.

Os objetivos deste estudo são: avaliar a frequência das NL em uma série de biópsias mamárias realizadas e examinadas em uma mesma instituição, analisar a associação dos diferentes subtipos de NL com lesões mamárias benignas e malignas.

Material e métodos

Trata-se de estudo retrospectivo analisando uma série de casos de espécimes mamários com diagnóstico anátomo-patológico de HLA, EDHLA ou CLIS e CLIS pleomórfico. Os casos foram selecionados a partir de revisão nos arquivos de laudos anátomo-patológicos do Laboratório de Patologia Mamária (LPM) da Faculdade de Medicina da UFMG, no período de agosto de 1999 a dezembro de 2008. As lâminas originais coradas pelo método de hematoxilina e eosina (HE) disponíveis foram revistas por dois dos autores (DSG e HG) em microscópio de dupla observação. Casos de biópsia de fragmento foram excluídos da análise de associação.

A classificação histológica das neoplasias lobulares adotada foi a de Page *et al.*³ que define HLA quando há preenchimento e expansão de menos de 50% dos ductulos ou ácinos de um ou mais lóbulos por células de citologia lobular proliferadas e CLIS quando há preenchimento e distensão de mais de 50% dos ductulos de uma unidade lobular e perda do lúmen intracelular residual. EDHLA é diagnosticado quando as células do CLIS ou HLA se estendem entre a camada epitelial e a membrana basal do ducto terminal. Os critérios usados para o diagnóstico de CLIS pleomórfico foram os descritos por Eusebi *et al.*¹⁶, que incluem o mesmo padrão arquitetural do CLIS, porém com maior pleomorfismo nuclear, nucléolos maiores. Casos contendo mais de um subtipo de NL foram classificados de acordo com a lesão de maior risco para evolução de carcinoma, ou seja, CLIS pleomórfico > CLIS > EDHLA > HLA. Empregamos ainda a terminologia de “lesão mista” para casos de carcinoma in situ sólido, de baixo grau, em que a lesão tem aspectos citológicos e arquiteturais tanto de padrão lobular quanto ductal. Estes casos não foram incluídos na análise de associação no presente trabalho.

A frequência de associação das NL foi analisada em relação aos seguintes diagnósticos: LCC segundo critérios de Schnitt e Vincent-Salomon¹⁷ que dividem as lesões em: alteração de células colunares sem atipias (ACC), alteração de células colunares com atipias (ACC com atipias), hiperplasia de células colunares sem atipias (HCC) e hiperplasia de células colunares com atipias (HCC com atipias); presença de hiperplasias epiteliais associadas (hiperplasia moderada/florida sem atipias e hiperplasia ductal atípica); presença de CDIS associado e respectivo grau histológico segundo critérios de Lagios¹⁸ (baixo, moderado e alto grau); presença de carcinoma invasor associado, e respectivos tipo e grau histológico do tumor. Para a classificação histológica dos carcinomas invasores, foram empregadas as recomendações de Page *et al.*¹⁹ adotadas pelo Colégio Americano de Patologia²⁰ e o Sistema de Nottingham²¹ foi usado para graduação histológica.

Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS v.17.0. A diferença entre as médias de idades entre os diferentes grupos de NL foi calculada por ANOVA e a associação entre NL e as diferentes lesões mamárias foi analisada utilizando o teste exato de Fisher, qui-quadrado e qui-quadrado de tendência. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o parecer nº: 597/07.

Resultados

No período do estudo, 5.650 espécimes mamários provenientes da mesma instituição foram analisados no LPM. Destes, 101 (1,8 %) apresentavam diagnóstico de algum subtipo de neoplasia lobular em seus laudos originais. As lâminas coradas pelo HE estavam disponíveis em 84 casos, destes 5 casos foram excluídos por conterem apenas “lesões mistas”. As freqüências dos diferentes subtipos de NL diagnosticados após a revisão histopatológica e a idade média das pacientes estão descritos na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre a idade das pacientes nos diferentes subgrupos ($p = 0,425$).

Nosso estudo demonstrou frequente associação de NL com LCC (62/79 casos, 78,5%), na maioria dos casos de ACC sem atipias (67,7%). Não houve associação entre os diferentes subtipos de LCC e NL, porém notamos associação linear significativa ($p = 0,03$), onde a freqüência das NL tende a diminuir à medida que aumenta o grau de atipias das lesões colunares (Tabela 2). Em 23 casos (29,1%), havia coexistência de NL, LCC e carcinoma invasor. Vinte casos (87%) eram compostos por ACC ou HCC sem atipias e três casos (13%) apresentavam ACC ou HCC com atipias. Não encontramos diferenças estatísticas na associação de lesões com ou sem atipias em relação ao tipo histológico e grau do tumor dos carcinomas invasores. A coexistência de CT, NL e LCC, referida por alguns autores como “tríade de Rosen”, por ele ter sido o descritor desta associação⁹, foi vista em somente um caso.

As hiperplasias ductais moderada/florida sem atipias e hiperplasias atípicas estavam presentes em 40% e 10,1% dos 79 casos NL respectivamente, porém não observamos diferença significativa na associação destas aos diferentes subtipos de NL.

As NL estavam associadas com carcinomas ductais in situ (CDIS) em 21,5 % dos casos. Não houve caso contendo CDIS e CLIS pleomórfico concomitantemente. O grau histológico dos CDIS mais frequentemente associado com as NL foi alto grau (64,7% dos casos). Apesar de não haver diferença estatística significativa entre os diferentes subtipos de NL, o CLIS foi mais frequentemente associado com CDIS (47,1%) (Tabela 3). Quando analisamos apenas os casos com NL e CDIS, sem carcinoma invasor concomitante, encontramos apenas sete casos (8,9%), sendo cinco casos de alto grau, um caso de grau moderado e um caso de baixo grau.

Carcinomas invasores estavam presentes juntamente com NL em 45,6% dos casos, com freqüências semelhantes de carcinomas ductais invasores sem outra especificação (CDI) e CLI (47,2%). Porém, quando avaliamos os casos de CLI, observamos uma maior freqüência de CLI concomitante a CLIS (33,3%) em comparação a EDHLA (11,1%) e HLA (2,8%). Notamos também uma associação linear significativa ($p= 0,03$) de maior freqüência de carcinomas invasores concomitantes ao CLIS em comparação a DIALH e HLA (Tabela 4). Ao analisarmos o grau histológico do tumor notamos freqüência levemente maior de carcinomas de baixo grau associados às NL. Entretanto, quando comparamos todos os grupos, não houve diferença significativa na associação entre o grau histológico do tumor e os subtipos de NL (Tabela 5).

Discussão

Em nosso estudo, a frequência de diagnóstico de neoplasia lobular em uma série consecutiva de espécimes mamários foi de 1,8% dos casos. Devido não apresentar características clínicas e radiológicas evidentes a real incidência das NL é desconhecida na população em geral^{22, 23}. O diagnóstico de NL é usualmente decorrente de achado incidental em biópsias mamárias realizadas por outras indicações variando sua frequência na literatura entre 0,5% a 3,6% dos espécimes^{2, 3}. Com o uso crescente da mamografia, as neoplasias lobulares têm sido observadas em associação com microcalcificações em até 40% dos casos diagnosticados por biópsia de fragmento²⁴. Porém, é raro que as microcalcificações estejam contidas nas NL, estando geralmente associadas a outras lesões benignas ou malignas, e o diagnóstico de NL é incidental²³.

As lesões de células colunares constituem um espectro de alterações que surgem na unidade terminal ducto-lobular (UTDL) caracterizado pela presença de células epiteliais colunares revestindo UTDL variavelmente dilatadas. Nos últimos anos há um interesse aumentado por estas lesões, porque elas estão sendo encontradas com frequência cada vez maior em biópsias de mama realizadas devido à presença de microcalcificações na mamografia. Estas lesões têm sido referidas por diferentes nomenclaturas, desde “blunt duct adenosis” até “clinging carcinoma”²⁵. A nomenclatura e critérios diagnósticos das LCC mais utilizados têm sido os de Schnitt e Vincent-Salomon¹⁷. Entretanto a última classificação OMS englobou as LCC sob o termo de “atipia epitelial plana”⁶. Após a liberação desta classificação da OMS, Schnitt passou a referir as alterações e hiperplasia de células colunares com atipia conjuntamente como “atipia plana”²⁶.

As LCC têm sido descritas na literatura em associação com neoplasias lobulares, e carcinomas *in situ* e invasores de baixo grau. Além disso, alterações genéticas semelhantes foram observadas em LCC com atipia (atipia plana) e em áreas de HDA e carcinomas *in situ* e invasores de baixo grau. Estes achados sugerem que as LCC com atipia sejam lesões precursoras do desenvolvimento do câncer de mama^{15, 17, 27}. No entanto, ainda não há estudos epidemiológicos ou randomizados prospectivos, com maior número de pacientes portadoras apenas de LCC com atipias que tenham avaliado o prognóstico destas lesões. Poucos estudos, com número limitado de casos, mostraram baixo ou nenhum risco para evolução para carcinoma invasor^{28, 29}. Por isto, ainda não há consenso sobre o melhor tratamento para estas lesões. Em nossa série, demonstramos coexistência de NL e LCC em 78,5% dos casos, mais frequentemente na forma mais branda do espectro das LCC que é a ACC sem atipias (67,7%). Nossos dados estão de acordo com estudo publicado recentemente que analisou 68 espécimes de biópsia de fragmento devido à microcalcificações e contendo NL. Os autores demonstraram associação de NL com LCC em 54% dos casos, nenhum destes casos demonstrava LCC com atipias confirmados após biópsia excisional¹⁵. Entretanto, Leibl *et al.* analisaram 111 biópsias mamárias contendo NL, sem outras neoplasias *in situ* ou invasoras, e demonstraram associação com LCC com atipias em 86,5% dos casos³⁰. Os resultados de nosso estudo e de outros autores mostram frequente associação de LCC com NL, mas diferem em relação à presença ou não de atipia. Há diferentes terminologias na literatura para as mesmas lesões. Além disto, a definição morfológica de “atipia plana” da OMS é pouco precisa e não descreve que características citológicas e arquiteturais são necessárias para seu diagnóstico. Em nosso estudo todos os casos foram revistos por dois observadores, sendo uma patologista treinada

em patologia mamária (HG). Empregamos critérios bem definidos de Schnitt e Vincent-Salomon¹⁷ e diagnosticamos menos casos de LCC com atipias do que o reportado em outros trabalhos. Consideramos que, em várias séries e em nossa experiência em consultoria mamária, esteja ocorrendo excesso de diagnóstico de “atipia plana” que podendo implicar em tratamentos mais agressivos³¹.

Em nosso estudo encontramos baixa frequência de associação de NL com CDIS (21,5%) e hiperplasia ductal atípica (10,1%). Também observamos maior associação de NL com CDIS de alto grau, mesmo quando excluídos os casos contendo carcinoma invasor. Porém, ao analisarmos os carcinomas invasores associados às NL, em somente 13,9% encontramos carcinomas invasores de alto grau. Este resultado está de acordo com estudos que mostram que alterações genéticas menos complexas estão presentes em carcinomas *in situ* de baixo grau e quando estes evoluem para carcinoma invasor o fazem para tumores de grau semelhante⁸. A presença de CDIS de alto grau associadas às NL pode sugerir que em algumas pacientes outras vias moleculares podem estar ativadas e revelam a heterogeneidade molecular dos carcinomas mamários.

A frequência de carcinomas invasores associados às NL em nossa série foi de 45,6% dos casos. Quando observamos em conjunto, houve incidência semelhante de CLI e CDI, de 47,2 % dos casos. Porém, ao analisarmos separadamente os subtipos de NL, notamos frequência quatro vezes maior de CDI associado à HLA do que CLI, e maior associação de CLI (33,3%) com CLIS em comparação ao CDI (25%). Ao compararmos a frequência de CLI associado à NL, observamos um aumento de 12 vezes na associação com CLIS (33,3%) quando comparado a HLA (2,8%). Nossos dados concordam com uma série 775 casos de NL descrita na literatura. Neste estudo, em

que as NL foram estratificadas em *lobular intraepithelial neoplasia (LIN)* 1, 2 e 3, avaliou-se a frequência de associação com carcinomas invasores. A proporção de LIN 1 (equivalente a HLA) associadas a carcinoma invasor foi de 14% sendo a maioria dos casos (89%) de CDI. Entre as pacientes com LIN 3 (equivalente ao CLIS) a frequência de associação com carcinoma invasor foi de 23%, porém 86% dos casos eram CLI. O avanço de LIN 1 para LIN 3 foi associado com aumento de 64% de frequência de carcinoma invasor e mais de 700% de probabilidade de desenvolver CLI ¹⁴.

Os resultados de nosso trabalho e de outros autores sugerem que as NL não são apenas fatores de risco, mas lesões precursoras não obrigatórias de carcinomas invasores, em especial o CLI. Estudos têm demonstrado que casos de NL que evoluem para carcinoma invasor o fazem, mais comumente, na mama ipsilateral à presença de NL ³². Além disso, pacientes com CLIS também apresentam risco de recorrência na forma invasora aumentada em até 5,5 vezes em relação à mama contralateral ³³. Neoplasia lobular e CLI são vistos freqüentemente juntos no mesmo espécime e área de distribuição do tumor. Esta associação é vista em até 90% dos casos de CLI ¹⁰. No nível molecular, ambas as lesões têm perfis imuno-histoquímicos semelhantes incluindo perda da expressão da E-caderina e β -catenina, e localização citoplasmática da p120-catenina ³⁴. Tanto as neoplasias lobulares como o CLI apresentam perdas e ganhos de material genético semelhantes, muitas vezes compartilhando as mesmas mutações no gene que codifica a E-caderina (*CDH1*) ³⁵⁻³⁷. Entretanto, o motivo pelo qual a HLA apresenta um menor risco de progressão para doença invasora e porque não está associada em maior grau ao CLI quando comparado ao CLIS permanece em debate. Mastracci *et al.* demonstraram que alterações somáticas no gene *CDH1* parecem ser um evento característico do CLIS, mas não da HLA. Isto sugere que as

mutações que causam inativação no gene *CDH1* podem distinguir as NL que têm capacidade de progredir para doença invasora, explicando os dados morfológicos observados em nosso estudo³⁸.

Concluindo, nossos achados mostraram alta associação entre as neoplasias lobulares e lesões de celular colunares. No entanto, diferente de outras séries, classificamos a maioria dos casos como LCC sem atipias. Observamos também maior frequência de carcinoma invasor, mais comumente CLI, associados às formas mais desenvolvidas de NL (CLIS), confirmando a observação de estudos anteriores de que estas têm maior potencial evolutivo para carcinoma invasor proporcional ao comprometimento da unidade lobular. Nossos dados e de outros autores permitem sugerir que pacientes portadoras de CLIS devam receber acompanhamento clínico mais rigoroso que as portadoras de HLA. E ainda, que em casos de alto risco, como nas portadoras de história familiar de primeiro grau e mutações de *BRCA1* ou *BRCA2*, outras possibilidades terapêuticas, como hormonioterapia e mastectomia profilática, devam ser consideradas.

Tabelas:

Tabela 1 – Frequência e idade média das pacientes dos diferentes subtipos de neoplasia lobular.

Neoplasia Lobular	n	%	Idade média (anos)
HLA	22	26,2	50,2 ± 9,0
EDHLA	25	29,8	50,2 ± 9,7
CLIS	29	34,5	51,3 ± 10,6
CLIS pleo	3	3,6	49,3 ± 8,1
Lesão mista	5	6,0	58,2 ± 8,1
Total	84	100,0	52,0 ± 9,7

HLA= hiperplasia lobular atípica; EDHLA= envolvimento ductal pelas células da HLA; CLIS= carcinoma lobular in situ; CLIS pleo= CLIS pleomórfico ($p = 0,425$).

Tabela 2 - Frequência de associação entre os diferentes subtipos de neoplasia lobular e lesões de células colunares

Lesões de células colunares	HLA		EDHLA		CLIS		CLIS pleo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ACC	14	22,6	13	21,0	15	24,2	0	0	42	67,7
HCC	4	6,5	3	4,8	2	3,2	0	0	9	14,5
ACC c/ atipia	1	1,6	3	4,8	4	6,5	1	1,6	9	14,5
HCC c/ atipia	0	0	0	0,0	1	1,6	1	1,6	2	3,2
Total	19	30,6	19	30,6	22	35,5	2	3,2	62	100,0

HLA= hiperplasia lobular atípica; EDHLA= envolvimento ductal pelas células da HLA; CLIS= carcinoma lobular in situ; CLIS pleo= CLIS pleomórfico; ACC= alteração de células colunares; HCC= hiperplasia de células colunares; ACC c/ atipia= alteração de células colunares com atipias; HCC c/ atipia= hiperplasia de células colunares com atipias; n= número de casos. Associação linear significativa ($p= 0,03$)

Tabela 3 - Associação entre os diferentes subgrupos de neoplasias lobulares e os diferentes graus histológicos de carcinoma ductal in situ.

Grau histológico do CDIS	HLA		EDHLA		CLIS		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Baixo grau	0	0,0	2	11,8	2	11,8	4	23,5
Grau intermediário	1	5,9	0	0,0	1	5,9	2	11,8
Alto grau	2	11,8	4	23,5	5	29,4	11	64,7
Total	3	17,6	6	35,3	8	47,1	17	100,0

HLA= hiperplasia lobular atípica; EDHLA= envolvimento ductal pelas células da HLA; CLIS= carcinoma lobular in situ; CDIS= carcinoma ductal in situ.

Tabela 4 - Associação entre os diferentes subtipos de neoplasia lobular e os diferentes tipos histológicos de carcinomas invasores

Tipo Histológico	HLA		EDHLA		CLIS		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%
CDI-SOE	4	11,1	4	11,1	9	25,0	17	47,2
CLI	1	2,8	4	11,1	12	33,3	17	47,2
CT	0	0,0	1	2,8	0	0,0	1	2,8
Micropapilar	0	0,0	0	0,0	1	2,8	1	2,8
Total	5	13,9	9	25,0	22	61,1	36	100,0

HLA= hiperplasia lobular atípica; EDHLA= envolvimento ductal pelas células da HLA; CLIS= carcinoma lobular in situ; CDI SOE= carcinoma ductal invasor sem outra especificação; CLI= carcinoma lobular invasor; CT= carcinoma tubular. Associação linear significativa ($p= 0,03$)

Tabela 5 - Associação entre os diferentes subtipos de neoplasia lobular e o grau histológico do tumor dos carcinomas invasores

Grau histológico do tumor	HLA		EDHLA		CLIS		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Baixo Grau	1	2,8	3	8,3	12	33,3	16	44,4
Grau intermediário	2	5,6	4	11,1	9	25,0	15	41,7
Alto Grau	2	5,6	2	5,6	1	2,8	5	13,9
Total	5	13,9	9	25,0	22	61,1	36	100,0

HLA= hiperplasia lobular atípica; EDHLA= envolvimento ductal pelas células da HLA;
CLIS= carcinoma lobular in situ

Referências Bibliográficas

1. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ. A rare form of mammary cancer. *American Journal of Pathology*. 1941; 17: 491-5.
2. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*. 1978; 42(2): 737-69.
3. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer*. 1985; 55(11): 2698-708.
4. Page DL, Kidd TE, Jr., Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol*. 1991; 22(12): 1232-9.
5. Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia in the breast: a long-term follow-up study of cancer risk. *Hum Pathol*. 1988; 19(2): 201-7.
6. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of breast and female genital organs. 2003, Lyon: IARC Press.
7. Lakhani SR, Collins N, Sloane JP, Stratton MR. Loss of heterozygosity in lobular carcinoma in situ of the breast. *Clin Mol Pathol*. 1995; 48(2): M74-M8.
8. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AH, Ellis IO. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(4): 513-23.
9. Brandt SM, Young GQ, Hoda SA. The "Rosen Triad": tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions. *Adv Anat Pathol*. 2008; 15(3): 140-6.
10. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Lee AH, Reis-Filho JS, Ellis IO. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(3): 417-26.
11. Fernandez-Aguilar S, Simon P, Buxant F, Simonart T, Noel JC. Tubular carcinoma of the breast and associated intra-epithelial lesions: a comparative study with invasive low-grade ductal carcinomas. *Virchows Arch*. 2005; 447(4): 683-7.
12. Sahoo S, Recant WM. Triad of columnar cell alteration, lobular carcinoma in situ, and tubular carcinoma of the breast. *Breast J*. 2005; 11(2): 140-2.

13. Rosen PP. Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23(12): 1561.
14. Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch.* 2002; 440(2): 134-8.
15. Carley AM, Chivukula M, Carter GJ, Karabakhtsian RG, Dabbs DJ. Frequency and clinical significance of simultaneous association of lobular neoplasia and columnar cell alterations in breast tissue specimens. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130(2): 254-8.
16. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol.* 1992; 23(6): 655-62.
17. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol.* 2003; 10(3): 113-24.
18. Lagios MD. Duct carcinoma in situ. Pathology and treatment. *Surg Clin North Am.* 1990; 70(4): 853-71.
19. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 51(3): 195-208.
20. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124(7): 966-78.
21. Elston CW, Ellis IO. *The Breast.* 3^a ed. 1998, Edinburgh: Churchill Livingstone.
22. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004; 6(3): R149-56.
23. Reis-Filho JS, Pinder SE. Non-operative breast pathology: lobular neoplasia. *J Clin Pathol.* 2007; 60(12): 1321-7.
24. Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(4): 534-43.
25. Eusebi V, Foschini MP, Cook MG, Berrino F, Azzopardi JG. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast with special emphasis on clinging carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 1989; 6(2): 165-73.
26. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res.* 2003; 5(5): 263-8.

27. Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy Interpretation of the Breast Biopsy Interpretation Series. 2008: Lippincott Williams & Wilkins. 496.
28. Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, Micheli A, Conti A, Riva C, et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol*. 1994; 11(3): 223-35.
29. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pelissier S, Vincent-Salomon A, Soubeyran I, Picot V, et al. Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. practical considerations about 2,833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. *Virchows Arch*. 2007; 451(1): 1-10.
30. Leibl S, Regitnig P, Moinfar F. Flat epithelial atypia (DIN 1a, atypical columnar change): an underdiagnosed entity very frequently coexisting with lobular neoplasia. *Histopathology*. 2007; 50(7): 859-65.
31. Salles MA, Sanches FS, Perez AA, Gobbi H. Importance of a second opinion in breast surgical pathology and therapeutic implications. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008; 30(12): 602-8.
32. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Jr., Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003; 361(9352): 125-9.
33. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat*. 2000; 62(3): 197-210.
34. Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(3): 427-37.
35. Vos CB, Cleton-Jansen AM, Berx G, de Leeuw WJ, ter Haar NT, van Roy F, et al. E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an early event in tumorigenesis. *Br J Cancer*. 1997; 76(9): 1131-3.
36. Nayar R, Zhuang Z, Merino MJ, Silverberg SG. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in lobular lesions of the breast using tissue microdissection and polymerase chain reaction. *Hum Pathol*. 1997; 28(3): 277-82.
37. Simpson PT, Reis-Filho JS, Lambros MB, Jones C, Steele D, Mackay A, et al. Molecular profiling pleomorphic lobular carcinomas of the breast: evidence for a common molecular genetic pathway with classic lobular carcinomas. *J Pathol*. 2008; 215(3): 231-44.
38. Mastracci TL, Tjan S, Bane AL, O'Malley FP, Andrulis IL. E-cadherin alterations in atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ of the breast. *Mod Pathol*. 2005; 18(6): 741-51.

4.2. Artigo 2 - Carcinoma lobular invasor da mama: aspectos clínicos, anátomo-patológicos e sobrevida em uma série de casos tratados na mesma instituição

[RBGO] Agradecimento pela Submissão

Jurandyr Moreira de Andrade <andrade@fmrp.usp.br>

21 de dezembro de 2009 20:07

Para: Douglas Soltau Gomes <drdouglassgomes@gmail.com>

Douglas Soltau Gomes,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "Carcinoma lobular invasor da mama: aspectos clínicos, anátomo-patológicos e sobrevida em uma série de casos tratados na mesma instituição" para Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Através da interface de administração do sistema, utilizado para a submissão, será possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, bastando logar no sistema localizado em:

URL do Manuscrito:

<http://submission.scielo.br/index.php/rbgo/author/submission/23855>

Login: drdouglassgomes

Em caso de dúvidas, envie suas questões para este email. Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de transmitir ao público seu trabalho.

Jurandyr Moreira de Andrade
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
<http://submission.scielo.br/index.php/rbgo>

Carcinoma lobular invasor da mama: aspectos clínicos, anátomo-patológicos e sobrevida em
uma série de casos tratados na mesma instituição

Invasive lobular breast carcinoma: clinical, histopathologic features and survival of patients
in a series from a unique institution

Douglas Soltan Gomes ¹

Débora Balabram ²

Ana Carolina Souza Porto ³

Helenice Gobbi ⁴

Laboratório de Patologia Mamária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de
Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

(1) Mastologista e Ginecologista. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em
Patologia , UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

(2) Cirurgiã-Geral. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFMG, Belo
Horizonte, MG, Brasil.

(3) Bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e
Tecnológico, CNPq, Brasil.

(4) Professora-Associada de Anatomia Patológica, Doutora em Patologia, Faculdade de
Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Resumo

Objetivo: Descrever as características clínicas e anátomo-patológicas (AP) de uma série de casos de carcinoma lobular invasor (CLI) e analisar quais destes achados foram determinantes para maior índice de recidiva local e/ou sistêmica.

Métodos: Trata-se de estudo retrospectivo, analisando uma série de casos de pacientes com diagnóstico anátomo-patológico de CLI, tratadas no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de agosto de 1999 a dezembro de 2008. Os dados clínicos analisados foram obtidos a partir das requisições de exames AP e da pesquisa nos prontuários médicos das pacientes. A sobrevida livre de doença (SLD) em meses foi avaliada em relação às seguintes variáveis: idade da paciente, tamanho do tumor no exame AP, número de linfonodos axilares acometidos, estadiamento, presença de componente lobular *in situ* associado, positividade de receptores hormonais (receptor de estrógeno, progesterona, expressão HER-2, lateralidade (uni ou bilateral), grau histológico do tumor e tipo de cirurgia (radical ou conservadora). Curvas de sobrevida foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier e foram comparadas usando o teste log rank.

Resultados: No período do estudo, 5.650 espécimes mamários foram analisados. Destes, 91 casos (1,6%) correspondiam a CLI como diagnóstico principal. A idade média foi de $55,1 \pm 12,9$ anos. A maior parte das pacientes foi diagnosticada através de nódulo palpável (62%), com tamanho médio de $42,8 \pm 22,2$ mm (variação 12-100 mm), nem sempre visível no exame mamográfico (42%). Em relação ao estadiamento clínico inicial a maioria das pacientes (57%) se apresentou em estágios iniciais (I e II). O tratamento cirúrgico predominante foi mastectomia (52%). Radioterapia complementar foi realizada em 55% dos

casos. Quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes foram realizadas em 42% e 59% dos casos respectivamente. Tamanho do tumor no exame AP maior que 2 cm ($p=0,03$), a presença de metástases nos linfonodos axilares e o número de linfonodos acometidos ($p=0,001$) foram fortemente relacionados à SLD.

Conclusões: Em nosso estudo, pacientes com CLI que apresentaram tumores maiores de 2 cm e presença de metástases axilares apresentaram menor SLD.

Palavras-chave:

Carcinoma Lobular invasor

Sobrevida livre de Doença

Recorrência local

Recorrência sistêmica

Prognóstico

Abstract

Purpose: To describe the clinical and histopathologic characteristics from a series of cases of invasive lobular carcinoma (ILC) and consider which of these findings were associated to higher rate of local and / or systemic recurrence.

Methods: This is a retrospective study, analyzing a series of cases of patients with pathological diagnosis of ILC, treated at the Hospital das Clínicas, from August 1999 to December 2008. Clinical data analyzed were obtained from the histopathologic reports and the medical records of patients. The disease-free survival (DFS) in months was evaluated for the following variables: patient age, pathologic tumor size, number of axillary lymph node involvement, staging, presence of associated lobular neoplasia, hormone receptor expression (estrogen and progesterone receptor, HER-2 expression), laterality (unilateral or bilateral), histologic tumor grade and type of surgery (radical or conservative). Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method and were compared using the log rank test.

Results: During the study period, 5650 breast specimens were analyzed. Of these, 91 cases (1.61%) had ILC as primary diagnosis. The mean age was 55.1 ± 12.9 years. Most of the patients was diagnosed by a palpable mass (62%), with an average size of 42.8 ± 22.2 mm (range 12-100 mm), and 42% of the cases were not visualized on mammography (42%). The majority of patients (57%) were diagnosed in initial stages (I and II). The main surgical procedure was mastectomy (52%). Radiotherapy was performed in 55% of cases. Adjuvant chemotherapy and hormone therapy were performed in 42% and 59% of cases respectively. Tumor size greater than 2 cm ($p = 0.03$), the presence of metastases in axillary lymph nodes and the number of lymph nodes affected ($p = 0.001$) were strongly related to DFS.

Conclusions: In our study, patients with ILC presenting with tumors larger than 2 cm and presence of lymph node metastases showed lower DFS.

Keywords:

Invasive lobular carcinoma

Disease-free survival

Local recurrence

Systemic recurrence

Prognosis

Introdução

O câncer de mama constitui um grupo diverso de tumores em termos de apresentação, morfologia, perfil molecular e prognóstico. O carcinoma lobular invasor (CLI) é o segundo tipo histológico mais freqüente e corresponde a 8-14% dos cânceres de mama. Sua morfologia é caracterizada por células pequenas, homogêneas, com padrão de crescimento difuso, caracteristicamente infiltrando o estroma sob a forma de filas individuais de células, referidas como “fila indiana”, em que as células se dispõem entre as fibras colágenas, às vezes com padrão de anel de sinete ¹.

O CLI apresenta características anátomo-patológicas de bom prognóstico como baixo índice mitótico, baixo grau nuclear, positividade imuno-histoquímica (IHQ) para receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) e negatividade para HER-2 ¹. Apesar de apresentar um fenótipo biológico menos agressivo, tem maior tendência à bilateralidade, multicentricidade e índice elevado de recidiva sistêmica tardia. Além disso, existe discordância entre os estudos sobre diferenças prognósticas e evolutivas do CLI em relação ao carcinoma ductal invasor (CDI) ^{1,2}.

Estudos epidemiológicos recentes indicam que este tipo de câncer está sendo mais diagnosticado, especialmente em mulheres pós-menopáusicas ³. Evidências têm demonstrado maior associação da terapia de reposição hormonal com aumento da incidência de CLI do que com o CDI ^{4,5}.

O diagnóstico precoce e a escolha do tratamento cirúrgico do CLI permanecem um desafio. As características biológicas do CLI têm dificultado estimar a extensão da doença pelo exame físico, mamografia e também pode levar a dificuldade na detecção de

metástases axilares. Esses fatores fazem com que haja uma tendência na utilização de terapias radicais no tratamento do CLI.

Cirurgias conservadoras, desde que sejam obtidas margens livres e associadas à radioterapia, estão sendo amplamente usadas para o CLI produzindo resultados equivalentes àqueles vistos com tratamentos mais agressivos^{6,7}. Entretanto, alguns autores recomendam que em pacientes jovens e com tumores de alto grau nuclear a mastectomia deva ser a melhor opção devido à menor taxa de recorrência local⁸.

Devido a sua menor frequência, os estudos sobre aspectos clínico-patológicos e evolutivos do CLI são menos comuns que aqueles que abordam o CDI. No entanto, devido ao aumento do diagnóstico do CLI após o uso de reposição hormonal, cresceu também a necessidade do maior conhecimento sobre a evolução destes tumores por parte de ginecologistas e mastologistas em sua rotina clínica. O objetivo deste estudo é descrever as características clínicas e anátomo-patológicas de uma série de casos de CLI tratadas em uma mesma instituição e analisar quais destes achados foram determinantes para maior índice de recidiva local e/ou sistêmica.

Materiais e Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo analisando uma série de casos de pacientes com diagnóstico anátomo-patológico (AP) de CLI. Os casos foram selecionados a partir de revisão nos arquivos de laudos anátomo-patológicos do Laboratório de Patologia Mamária (LPM) da Faculdade de Medicina da UFMG, no período de agosto de 1999 a dezembro de 2008. Os casos selecionados foram todos de pacientes do sexo feminino submetidas à cirurgia mamária no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) com diagnóstico de CLI.

Os dados clínicos analisados foram obtidos a partir das requisições de exames AP arquivados no LPM e da pesquisa nos prontuários médicos das pacientes, arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HC-UFMG. Foram coletados em protocolo específico os seguintes dados: idade ao diagnóstico inicial; método de diagnóstico (clínico ou mamográfico); tratamentos complementares (tipo de cirurgia, tratamento quimioterápico, radioterapia); recidivas (tempo livre de doença e local da recidiva); e tempo de seguimento clínico. O estadiamento clínico inicial do tumor em relação ao tamanho, comprometimento axilar e presença de metástases foram classificados segundo o sistema TNM⁹.

Para a classificação do CLI, foram empregadas as recomendações de Hilton e Ellis adotadas pelo Colégio Americano de Patologia^{10, 11}. Não foram incluídos os casos de CLI mistos (associados a outros subtipos tumorais). A graduação histológica utilizada foi o Sistema de Nottingham, onde o tumor é classificado como bem diferenciado (baixo grau ou grau I), moderadamente diferenciado (grau intermediário ou grau II) ou pouco diferenciado (alto grau ou grau III)^{11, 12}. As reações IHQ para receptores de estrógeno, progesterona e HER-2 foram realizadas segundo protocolos previamente padronizados no LPM¹³.

Sobrevida livre de doença (SLD) em meses foi calculada com base na data da primeira biópsia diagnóstica até a data da primeira recorrência (local ou à distância), último seguimento ou morte. Recorrência local foi definida como novo tumor surgindo na mama, parede torácica ou axila ipsilateral. Para esta análise foram excluídas as pacientes que já se apresentavam com metástases na avaliação inicial (estádio IV). A SLD foi avaliada em relação às seguintes variáveis: idade da paciente, tamanho do tumor no exame AP, número de linfonodos axilares acometidos, estadiamento, presença de componente lobular *in situ* associado, positividade de receptores hormonais (receptor de estrógeno e progesterona) e HER-2, lateralidade (uni ou bilateral), grau histológico do tumor e tipo de tratamento cirúrgico (cirurgia conservadora ou radical). Curvas de sobrevida foram construídas utilizando o método de Kaplan-Meier e foram comparadas usando o teste Log rank. A mediana da SLD foi apresentada com intervalo de confiança de 95%. O modelo de regressão de Cox foi também utilizado para análise uni e multivariada. Os softwares utilizados para análise foram Epi-Info versão 2000 e SPSS versão 17.0.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o parecer nº. 597/07.

Resultados

No período do estudo, 5.650 espécimes mamários foram analisados no LPM provenientes do HC-UFMG. Destes, 91 casos (1,6 %) correspondiam a CLI como diagnóstico principal. A idade média foi de $55,1 \pm 12,88$ anos. Considerando 50 anos como referência do *status* menopausal, 65% das pacientes estavam na pós-menopausa.

Os dados clínicos e tratamentos realizados nas pacientes com CLI estão sumarizados na Tabela 1. A maior parte das pacientes foi diagnosticada através de nódulo palpável (62%), com tamanho médio de $42,8 \pm 22,2$ mm (variação 12-100 mm), nem sempre visível no exame mamográfico (42%). Cinco pacientes (5%) apresentavam câncer de mama bilateral. Em relação ao estadiamento clínico inicial, 52 pacientes (57%) apresentaram-se em estágios iniciais (I e II) enquanto que 25 (27%) chegaram para atendimento em estágios localmente avançados da doença (estadio III) e 8 (9%) com metástases à distância (estadio IV).

O tratamento cirúrgico predominante foi mastectomia (52%). Radioterapia complementar foi realizada em 55% dos casos. Quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes foram realizadas em 42% e 59% dos casos respectivamente (Tabela 1).

Quanto ao grau histológico, 43% dos CLI eram bem diferenciados, 31% moderadamente diferenciados e em 26% dos casos esta informação não estava disponível. Os tumores expressaram receptores de estrógeno em 90% dos casos ($n=66/73$), receptores de progesterona em 89% dos casos ($n=54/61$) e somente 4% ($n=2/53$) dos casos eram positivos para HER-2.

Obtivemos dados de seguimento em 81 (88%) pacientes com CLI, o tempo médio de seguimento foi de 36,4 meses (0,1 a 112,5). Durante este período houve recidiva em 12

(14,8%) pacientes com tempo mediano de 4 meses. Em 2 pacientes a recidiva foi local, em 8 casos foram encontradas metástases à distância, e em 2 casos houve recidiva local e metástases concomitantes. Os locais das metástases foram: ósseas (n=3), pulmonares (n=2), hepáticas (n=2) e para o sistema nervoso central (n=1); em 2 casos houve metástases concomitantes entre ossos e pulmão (n=1) e ossos e fígado (n=1).

O tamanho do tumor médio no exame AP foi $32,13 \pm 21,36$ mm. Tumores menores que 2 cm (pT1) foram associados com melhores índices de SLD ($p=0,03$) (Figura 1). Quando comparamos tumores menores (pT1 e pT2) e maiores (pT3) do que 5 cm, este benefício não se torna estatisticamente significativo ($p=0,06$). Entretanto, quando analisamos o tamanho do tumor como uma variável contínua pela regressão de Cox, houve associação significativa com a sobrevida livre de doença ($p=0,009$), ou seja, quanto maior o tamanho do tumor, menor a SLD.

Idade da paciente ao diagnóstico, positividade de receptores hormonais, bilateralidade, grau do tumor e tipo de cirurgia não foram associados com aumento da SLD por análises uni ou multivariadas. Somente as pacientes com estadiamentos clínicos II e III apresentaram recidivas, porém não houve diferença estatística na SLD entre esses dois grupos.

A presença de linfonodos axilares com metástases no diagnóstico inicial foi fortemente relacionada a menores índices de SLD ($p=0,001$) (Figura 2). Houve também, nestes casos, associação significativa entre o número de linfonodos axilares comprometidos e sobrevida livre de doença ($p=0,001$). Tamanho do tumor, número de linfonodos axilares acometidos e a interação entre estas duas variáveis também foram associados à diminuição da SLD em análise estatística multivariada.

Discussão

Apesar do grande avanço no entendimento das vias moleculares do desenvolvimento do câncer de mama visto nos últimos anos, os fatores preditivos e prognósticos fornecidos pelo exame AP de rotina associados aos dados clínicos continuam sendo de fundamental importância no manejo das pacientes com câncer de mama.

As peculiaridades do CLI e a sua crescente incidência impuseram a necessidade do estudo de suas principais características em nossa instituição. Até o momento, com base em pesquisa nos principais bancos de dados da literatura médica indexada (PubMed, Scielo e Lilacs), este é o primeiro artigo publicado que analisa uma série de casos de CLI tratados e seguidos em uma mesma instituição brasileira.

A idade ao diagnóstico do câncer de mama é fator conhecido de prognóstico, com melhores taxas de sobrevida quando ocorre após a menopausa quando comparado às pacientes mais jovens ¹⁴. Em nosso estudo a idade média foi de 56,5 anos e a maioria das pacientes foi diagnosticadas após os 50 anos (65%). Em estudo multicêntrico envolvendo 4.140 pacientes com CLI, a idade média ao diagnóstico foi de 64,6 anos e 80,6% das pacientes tinham idade superior a 50 anos. Estes dados, quando comparados a um grupo controle de pacientes com carcinoma ductal invasor, mostraram maior média de idade ao diagnóstico das pacientes com CLI ¹. A tendência de ocorrência deste tipo de câncer de mama em idades mais avançadas pode ser explicada pelo crescimento mais lento devido ao baixo índice proliferativo ou em alguns casos, pelas dificuldades e retardo no diagnóstico mamográfico e clínico ⁵.

O padrão de crescimento microscópico em fileiras de células individuais desconexas (também chamado de “fila indiana”) e a pouca reação desmoplásica peritumoral do CLI,

podem levar a falta de sinais clínicos e radiológicos específicos, e tamanho do tumor maior ao diagnóstico quando comparados ao CDI ¹⁵. Em nossa série, o principal achado ao exame físico foi nódulo palpável (62%), com tamanho médio de 42,8 mm. Estudos envolvendo série de casos de CLI têm demonstrado que a sensibilidade do exame físico varia entre 65-98% e usualmente mais que 50% dos pacientes apresentam anormalidades palpáveis. No entanto, em estágios iniciais o CLI pode apresentar sinais imprecisos como áreas de adensamento. Em nossa série 16% dos casos tiveram esta apresentação. Na maioria das séries da literatura, o tamanho do tumor médio do CLI é levemente maior do que o CDI. Tumores medindo mais que 5 cm ao diagnóstico ocorrem freqüentemente no CLI ^{16, 17}.

A sensibilidade da mamografia na detecção do CLI tem causado debate entre os autores, variando entre 28-94%. A detecção precoce do CLI pode ser limitada no rastreamento mamográfico devido ao fato de apresentar algumas vezes densidade radiológica menor ou igual a do parênquima adjacente. Em nossa série, o achado mamográfico mais freqüente foi o de nódulo (42%), seguido de assimetria focal (20%) e distorção arquitetural (10%). Nossos dados estão de acordo com os descritos por outros autores, onde a incidência de nódulos varia entre 32-78%. As lesões não-nodulares mais freqüentes são distorções arquiteturais e assimetrias focais. Microcalcificações estavam presentes em 7% dos nossos casos de CLI e têm sido descritas como pouco freqüentes em outras séries. Geralmente as microcalcificações estão presentes em áreas císticas, de carcinoma ductal *in situ*, adenose esclerosante ou alterações de células colunares e o diagnóstico de CLI é incidental, não associado às microcalcificações ^{17, 18}. Outra dificuldade na avaliação radiológica é a subestimação do tamanho do tumor pela mamografia, podendo chegar a 56% dos casos e subestimar o tamanho do tumor em uma média de até 12 mm ¹⁹.

A ultra-sonografia (US) tem sido utilizada para avaliação complementar em casos de CLI com o objetivo de diminuir as dificuldades da mamografia. A sensibilidade da US tem aumentado à medida que novas tecnologias vão sendo incorporadas aos equipamentos. Séries iniciais utilizando transdutores de 7,5 MHz mostravam sensibilidade de 68-78%. Com o aumento da frequência para 10-13 MHz há relatos de incremento na sensibilidade para 98% ¹⁷. Entretanto, a US também apresenta ainda uma tendência à subestimação do tamanho do tumor no CLI de $5,4 \pm 12,2$ mm quando comparado com $1,4 \pm 12$ mm nos casos de CDI ²¹.

Com o objetivo de realizar uma abordagem cirúrgica mais segura, a ressonância nuclear magnética (RNM) tem sido indicada na avaliação pré-operatória de pacientes com CLI. Em recente revisão da literatura, foi demonstrado que a sensibilidade da RNM é de 93,3%. Correlação com a medida do tumor varia de 0,81-0,97 e superestimação do tamanho do tumor pode ocorrer raramente na RNM. Em 32% das pacientes uma nova lesão na mama ipsilateral foi encontrada e 7% das pacientes tinham câncer na mama contralateral detectadas somente pela RMN. Conseqüentemente, a RNM induziu a mudança no manejo cirúrgico em 28,3 % dos casos e o exame AP confirmou esta necessidade em 88% dos casos ¹⁷. Apesar de sua contribuição na medida mais acurada do CLI, o uso rotineiro da RNM mamária pelos ginecologistas e mastologistas em nosso meio, incluindo nossa instituição, ainda é limitado pelo alto custo do exame.

A importância da adequada estimativa do tamanho do tumor no CLI é baseada no fato de que após cirurgias conservadoras as margens da lesão estão mais comprometidas no CLI quando comparadas ao CDI. Devido às características biológicas peculiares do CLI, onde multifocalidade e multcentralidade são encontrados em 4,5-31% dos casos,

questionamentos são feitos quanto à efetividade da cirurgia conservadora ⁵. Como consequência, ampliação de margens e conversão para mastectomia são mais frequentes no CLI do que no CDI ²². Este dado foi constatado em nossa série, onde o tratamento cirúrgico mais freqüente foi a mastectomia, mesmo em estágios iniciais (I e II).

A abordagem da axila também apresenta peculiaridades nas pacientes com CLI. A citologia de baixo grau nuclear, associada a padrão de metástase nos linfonodos como células isoladas, também dificulta a distinção das células do CLI com as células linfocitárias próprias dos linfonodos, especialmente nos casos de micrometástase. O uso de IHQ para citoqueratinas pode ser útil nesses casos ^{13,23}.

A negatividade para receptores hormonais e positividade para HER-2 têm sido descrita como fator de pior prognóstico no CLI ^{1, 25}. Em nossa série, provavelmente pelo pequeno número de tumores com estas características, não houve diferença significativa na SLD.

Grau do tumor é um fator prognóstico bem estabelecido no câncer de mama. A forma de graduação mais utilizada é a do grupo de Nottingham que é formado pela avaliação quantitativa e qualitativa da formação tubular, índice mitótico e pleomorfismo nuclear do câncer de mama ¹¹. Devido às características histopatológicas do CLI, sua graduação tem sido questionada devido à falta de formação tubular na maioria dos casos. Em nossa série, não encontramos diferenças significativas na SLD entre os CLI grau I e II, entretanto séries recentes com maior número de casos têm demonstrado que o grau do tumor é um fator prognóstico independente e recomendam sua utilização em laudos anátomo-patológicos de CLI ^{25,26}.

Apesar de nosso estudo apresentar algumas limitações como perda de seguimento e dados de algumas pacientes, e um número relativamente pequeno de casos quando comparado a outros estudos semelhantes publicados em outros países, nossa amostra reflete a realidade de pacientes com CLI em um hospital geral público brasileiro em um período de quase 10 anos.

Estudos multicêntricos e prospectivos, associados às novas técnicas de avaliação molecular recentemente incorporadas no diagnóstico e avaliação prognóstica do câncer de mama podem trazer novas informações sobre o comportamento biológico do CLI.

Nosso trabalho demonstra que os principais fatores que influenciam a SLD no CLI são o tamanho do tumor e a presença de linfonodos axilares comprometidos por metástases. Também observamos alguns aspectos clínicos, mamográficos e patológicos dos CLI, importantes para que ginecologistas, mastologistas e oncologistas decidam qual a melhor forma de tratamento e acompanhamento de suas pacientes.

Tabelas

Tabela 1 - Principais características clínicas e tratamentos realizados nas pacientes com CLI

Parâmetro	N=91	Porcentagem
Apresentação Clínica		
Nódulo	56	62%
Adensamento	15	16%
Sem expressão clínica	8	9%
Nódulo ulcerado	6	7%
Sinais inflamatórios	2	2%
Outros	4	4%
Mamografia		
Microcalcificações	6	7%
Nódulo	38	42%
Assimetria focal	18	20%
Distorção arquitetural	9	10%
Sem expressão mamográfica	4	4%
Outros	6	7%
Sem informação	10	11%
ESTADIAMENTO		
I	23	25%
IIA	15	16%
IIB	14	15%
IIIA	11	12%
IIIB	14	15%
IV	8	9%

Sem informação	6	7%
Tipo de cirurgia		
Conservadora	20	22%
Radical	48	53%
Não realizou	17	19%
Sem informação	6	7%
Quimioterapia		
Não	18	20%
Neo-adjuvante	20	22%
Adjuvante	38	42%
Sem informação	15	16%
Radioterapia		
Não	21	23%
Neo-adjuvante	1	1%
Adjuvante	50	55%
Sem informação	19	21%
Hormonioterapia		
Não	9	10%
Neo-adjuvante	8	9%
Adjuvante	54	59%
Sem informação	20	22%

Figuras

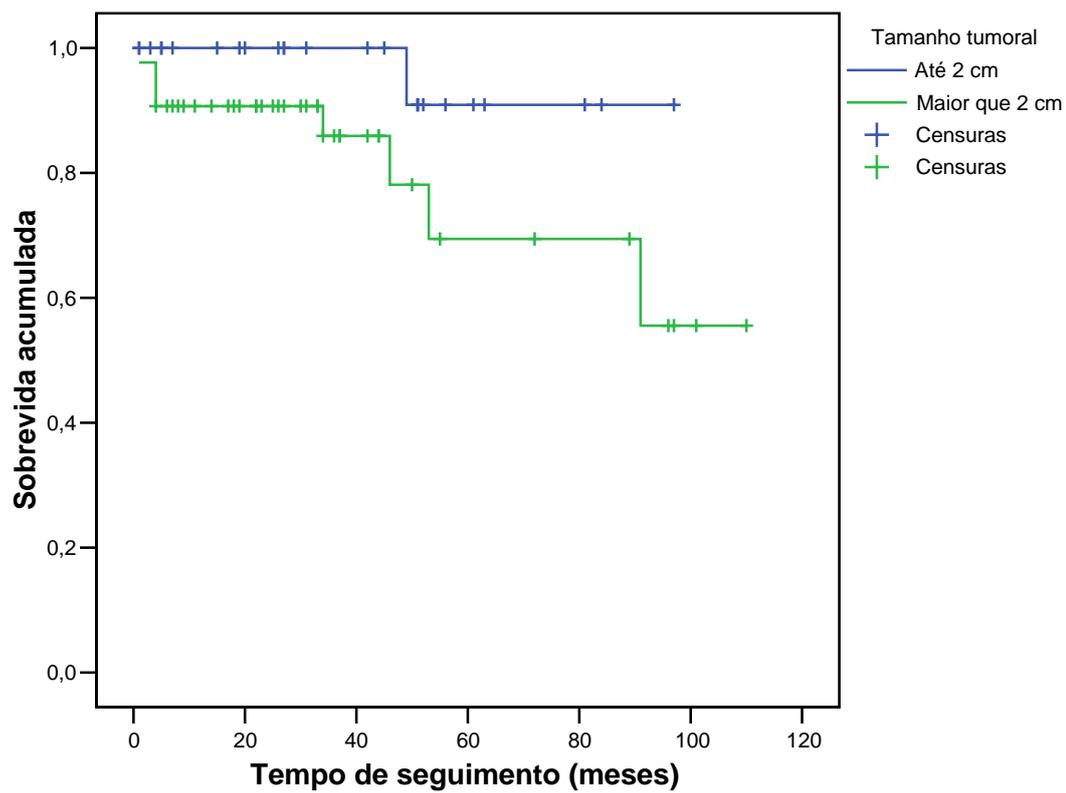


Figura 1 - Sobrevida livre de doença de acordo com o tamanho do tumor ($p=0,03$).

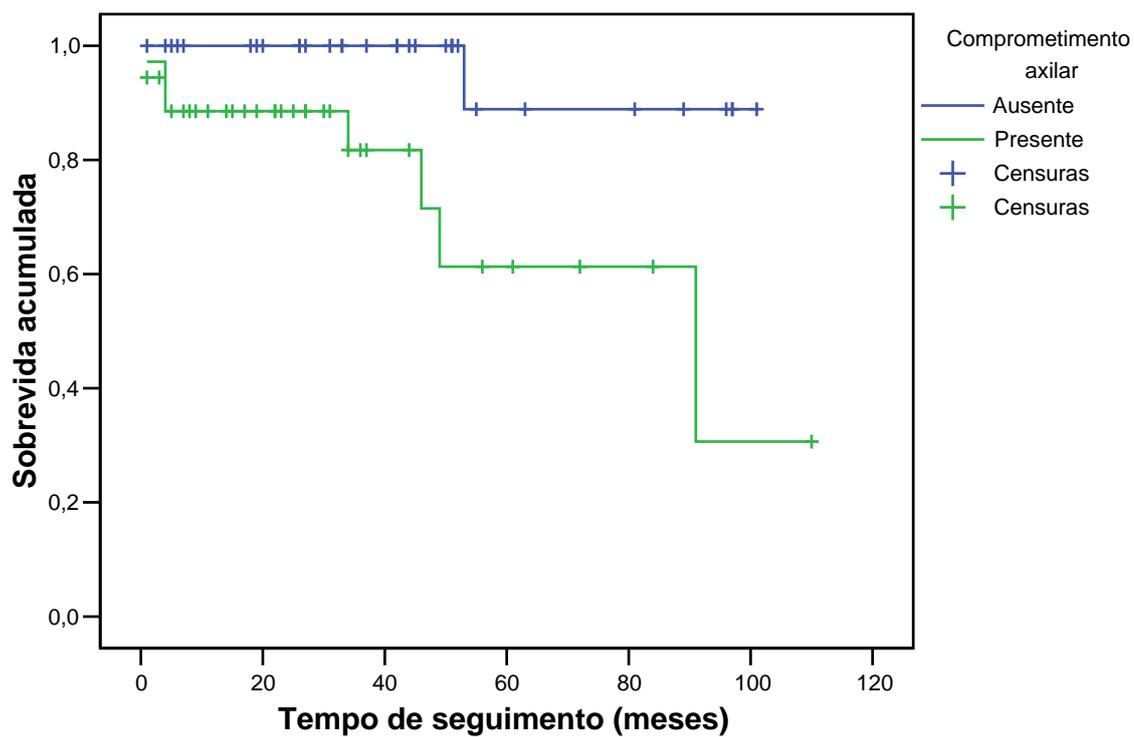


Figura 2 - Sobrevida livre de doença de acordo com a presença de metástases em linfonodos axilares ($p=0,001$).

Referências Bibliográficas

1. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM, Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004; 6(3): R149-56.
2. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al., Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26(18): 3006-14.
3. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE, Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *Jama.* 2003; 289(11): 1421-4.
4. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR, Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer.* 2000; 88(11): 2570-7.
5. Biglia N, Mariani L, Sgro L, Mininanni P, Moggio G, Sismondi P, Increased incidence of lobular breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocr Relat Cancer.* 2007; 14(3): 549-67.
6. Singletary SE, Patel-Parekh L, Bland KI, Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base. *Ann Surg.* 2005; 242(2): 281-9.
7. Molland JG, Donnellan M, Janu NC, Carmalt HL, Kennedy CW, Gillett DJ, Infiltrating lobular carcinoma--a comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma. *Breast.* 2004; 13(5): 389-96.
8. Hussien M, Lioe TF, Finnegan J, Spence RA, Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast.* 2003; 12(1): 23-35.
9. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual.* 6^a ed. Springer; 2002.

10. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al., Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124(7): 966-78.
11. Elston CW, Ellis IO. The Breast. 3^a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
12. Zografos GC, Zagouri F, Sargentanis TN, Nonni A, Koulocheri D, Fotou M, et al., Minimizing underestimation rate of microcalcifications excised via vacuum-assisted breast biopsy: a blind study. Breast Cancer Res Treat. 2008; 109(2): 397-402.
13. Salles Mde A, Cúrcio VS, Perez AA, Gomes DS, Gobbi H, Contribuição da imunohistoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. J Bras Patol Med Lab 2009; 45(3): 213-22.
14. Dutra MC, Rezende MA, de Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, de Paula EC, et al., Immunophenotype and evolution of breast carcinomas: a comparison between very young and postmenopausal women. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31(2): 54-60.
15. Krecke KN, Givold JJ, Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. Am J Roentgenol. 1993; 161(5): 957-60.
16. Evans WP, Warren Burhenne LJ, Laurie L, O'Shaughnessy KF, Castellino RA, Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic characteristics and computer-aided detection. Radiology. 2002; 225(1): 182-9.
17. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C, MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. Breast Cancer Res Treat. 2008; 107(1): 1-14.
18. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P, et al., Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. Radiology. 1992; 185(3): 705-8.

19. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, et al., Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg.* 1995; 222(4): 549-59; discussion 59-61.
20. Veltman J, Boetes C, van Die L, Bult P, Blickman JG, Barentsz JO, Mammographic detection and staging of invasive lobular carcinoma. *Clin Imaging.* 2006; 30(2): 94-8.
21. Watermann DO, Tempfer C, Hefler LA, Parat C, Stickeler E, Ultrasound morphology of invasive lobular breast cancer is different compared with other types of breast cancer. *Ultrasound Med Biol.* 2005; 31(2): 167-74.
22. Dillon MF, Hill AD, Fleming FJ, O'Doherty A, Quinn CM, McDermott EW, et al., Identifying patients at risk of compromised margins following breast conservation for lobular carcinoma. *Am J Surg.* 2006; 191(2): 201-5.
23. Cocquyt V, Van Belle S, Lobular carcinoma *in situ* and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17(1): 55-60.
24. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, et al., Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2005; 23(1): 41-8.
25. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, et al., Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an Analysis of 530 Cases From a Single Institution. *Cancer.* 2008; 113(7): 1511-20.
26. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AH, Ellis IO, Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 111(1): 121-7.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o interesse dos pesquisadores pelas lesões lobulares, tanto invasoras como *in situ*, tem sido renovado. Em parte, pela observação de seu aumento de incidência, mas também pelos novos achados de estudos genéticos e moleculares referentes ao comportamento biológico destas lesões. Devido à carência de estudos em nossa população e o interesse em avaliar a casuística de nossa instituição, estudamos através de estudo epidemiológico e avaliação morfológica, o comportamento destas lesões em uma série de casos diagnosticados e tratados em uma única instituição.

Nosso estudo avaliou as principais características clínicas e anátomo-patológicas que poderiam influenciar recidiva local e sistêmica em uma série de 81 pacientes com CLI. Observamos que o tamanho do tumor e o número de linfonodos acometidos têm influência significativa na SLD. Nossos resultados foram semelhantes aos de outros estudos e reforçam a necessidade da correta avaliação destas variáveis, particularmente o tamanho do tumor do CLI, que por vezes pode ser de difícil avaliação no CLI devido ao seu padrão de crescimento de células individuais, sem formar massa ou nódulo palpável.

Outras características que são associadas a pior prognóstico no CLI, mas que ainda estão em discussão na literatura devido aos resultados conflitantes, como idade ao diagnóstico, associação com CLIS e grau do tumor, não foram significativas em nossa série. Em parte, a falta de significância estatística pode ser explicada pela nossa casuística relativamente pequena, e algumas destas variáveis foram significativas em estudos multicêntricos com grande número de pacientes.

Nossos resultados mostraram importante valor prognóstico do tamanho do tumor confirmando a importância clínica da avaliação deste parâmetro. No entanto, 25 % (23/91) casos de CLI de nossa série não eram palpáveis ou apresentavam-se como adensamentos mal definidos, não sendo a dimensão do tumor avaliável somente ao exame clínico. Consideramos que nestes casos, a associação de métodos de imagem ou a utilização, em casos selecionados (e quando disponível), da ressonância nuclear magnética poderia contribuir para melhor estimar a dimensão do tumor. Nos casos não palpáveis, a medida do tamanho do tumor no exame macroscópico da peça cirúrgica também fica prejudicada, devendo ser avaliada adequadamente no exame microscópico. Em muitos casos de CLI o padrão de disseminação metastática para os linfonodos também se faz em células individuais dificultando sua identificação em cortes corados pelo HE. Nos casos de CLI com linfonodos negativos ao HE, o uso de imuno-histoquímicas empregando citoqueratinas pode facilitar a detecção das células epiteliais metastáticas isoladas ou micrometástases.

Em nosso estudo avaliamos também a frequência das NL e encontramos frequência de 1,8%, semelhante ao descrito em outras séries. Recentes observações de que lesões mamárias de baixo grau nuclear podem coexistir e podem constituir uma via comum no desenvolvimento do carcinoma mamário de baixo grau nos fez avaliar essas lesões em nossa casuística.

Realizamos revisão histopatológica com critérios padronizados de todos os exames disponíveis que continham NL. Um total de 84 casos foram analisados, cinco destes continham lesões de diagnóstico difícil, mesmo para patologistas experientes, entre carcinoma ductal in situ de baixo grau e neoplasia lobular devido sua citologia mista. A

análise destes casos não foi incluída na presente série e será objeto de avaliação em novo estudo que dará continuidade a este trabalho.

Em nosso trabalho os casos de NL foram classificados segundo os critérios de Page *et al.* (1985 e 1991) que divide as lesões em três subtipos: hiperplasia lobular atípica, envolvimento ductal pelas células da hiperplasia lobular atípica e carcinoma lobular in situ. Na classificação de Page *et al.*, as lesões são diferenciadas por critério quantitativo baseando-se na extensão do envolvimento de unidades lobulares e ductos adjacentes e o padrão citológico é semelhante tanto na HLA como no EDHLA e CLIS. Nossa opção por utilizar esta classificação deve-se a sua ampla validação em estudos epidemiológicos e anátomo-patológicos. Estes estudos demonstraram perfil evolutivo diferenciado para estas lesões e verificaram risco relativo para evolução para carcinoma invasor de 8-11 vezes para o CLIS e 4-5 vezes para a HLA. Nossos resultados também confirmaram a maior associação entre CLIS e CLI do que HLA. Diferente da classificação de Page, a terminologia proposta por Tavassoli (1999) dividiu as lesões lobulares em LIN1, 2 e 3 baseado em características citológicas. LIN1 corresponderia a HLA e LIN3 a CLIS com atipias citológicas.

Não observamos associação significativa entre os subtipos de neoplasia lobular e outras lesões mamárias benignas (metaplasia apócrina, adenose esclerosante e cicatriz radial), e que não apresentam correlação estabelecida com as NL na literatura. No entanto, observamos freqüente associação de subtipos de neoplasia lobular com lesões de células colunares. O significado clínico das lesões de células colunares, principalmente aquelas com atipias, referido pela OMS como “atipia plana” permanece sem definição. Apesar de alguns estudos moleculares sugerirem que estas lesões sejam uma das formas

mais precoces da via evolutiva dos carcinomas invasores, ainda há dificuldade entre patologistas em reproduzir diagnósticos morfológicos com os critérios morfológicos propostos pela OMS para classificar estas lesões. Em nosso trabalho empregamos os critérios morfológicos de Schnitt e Vincent-Salomon (2003) por considerá-los mais detalhados na definição dos subtipos de lesão que possibilita maior reprodutibilidade diagnóstica. A descrição pouco precisa da OMS e o uso da expressão “atipia plana” para um espectro de lesões cujo potencial evolutivo ainda não está comprovado em estudos epidemiológicos mais amplos, pode levar a tratamentos cirúrgicos talvez desnecessários. Em nosso estudo observamos que LCC estavam associadas às NL em 78,5% dos casos, esta frequência está de acordo com várias séries da literatura. Entretanto, a maioria das LCC de nossa série não apresentava atipias, enquanto outros autores relatam uma maior associação de NL com “atipia plana”. A diferença de nossos resultados pode ser explicada pelos critérios diagnósticos que empregamos. Reservamos o termo LCC com “atipia” (equivalente a “atipia plana” da OMS) apenas para lesões com atipias arquiteturais e citológicas bem definidas na classificação de Schnitt e Salomon (2003). Acreditamos que em outras séries da literatura o diagnóstico de “atipia plana” tem sido mais amplo e provavelmente englobando lesões que em nossa série não foram consideradas atípicas. O’Malley *et al.* (2006) avaliaram a reprodutibilidade dos diagnósticos de LCC entre diferentes patologistas especialistas em patologia mamária e observaram boa reprodutibilidade interobservador (91,8% dos casos, Kappa= 0,83). No entanto, trabalho de nosso grupo mostrou grande variação de diagnósticos entre patologistas da comunidade e revisão feita por patologista especializada em patologia mamária (SALLES *et al.*, 2008).

Em relação à evolução da NL, estas têm sido consideradas apenas como fator de risco para neoplasia invasora. Consideramos que os resultados de nosso trabalho e evidências epidemiológicas e moleculares mais recentes, particularmente em relação ao CLIS sugerem que estas lesões são precursoras não obrigatórias para carcinoma invasor e não apenas marcadores de risco. A observação em nosso estudo de que o CLIS está mais associado à doença invasora em relação à HLA, especialmente quando comparamos a frequência do CLI, está de acordo com os estudos semelhantes e com maior casuística. Além disto, o CLIS compartilha alterações genéticas e moleculares semelhantes às observadas no carcinoma lobular invasor, o risco aumentado para desenvolvimento de carcinoma é maior na mama ipsilateral, e a maior parte dos casos desenvolverá CLI, mais que CDI. Estes fatos reforçam a hipótese do CLIS ser uma lesão precursora, não obrigatória de carcinoma invasor de mama. Por outro lado, as evidências sugerem que a HLA ainda é mais bem enquadrada como fator de risco do que lesão precursora do carcinoma invasor.

Acreditamos que a aplicabilidade prática destas observações da literatura e de nossos próprios resultados seja a melhor definição do tratamento das pacientes com NL. Consideramos que pacientes portadoras de CLIS devam ter seguimento clínico mais rigoroso podendo-se complementar com outras opções terapêuticas, como hormonioterapia profilática e mastectomia bilateral profilática. No entanto, a indicação destes tratamentos complementares, não avaliados em nosso estudo, depende da presença de outros fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma invasor, como forte histórico familiar e/ou mutações do *BRCA 1* ou *2*, e deve ser discutida de forma individualizada.

6. CONCLUSÕES

1) A frequência de diagnósticos histopatológicos de neoplasias lobulares foi de 101 casos (1,8 %) dos 5.650 espécimes mamários, destes 26,2 % correspondiam a HLA, 29,8% a EDHLA, 34,5 % a CLIS; 3,6% a CLIS pleomórfico e 6% as lesões *in situ* mistas (lobular e ductal). A frequência de diagnósticos de CLI foi de 1,6 % dos espécimes mamários analisados.

2) A frequência de associação das NL com lesões mamárias benignas foi de 24,1% para adenose esclerosante, 44,3% para metaplasia apócrina e 11,4% para cicatriz radial. Não houve diferença significativa entre os diferentes grupos de NL.

Observamos associação de LCC em 78,5% (62/79) dos casos de NL, na maioria das vezes ACC sem atipias (67,7%). Não houve associação entre os diferentes subtipos de LCC e NL, porém notamos associação linear significativa ($p= 0,03$), onde a frequência das NL tendeu a diminuir à medida que aumenta o grau de atipias das lesões colunares.

As hiperplasias ductais moderada/florida (ou usual sem atipias) e atípica estavam presentes em 40% e 10,1% dos casos de NL respectivamente, porém não observamos diferenças significativas entre os diferentes subtipos de NL.

As NL estavam associadas com carcinomas ductais *in situ* (CDIS) em 21,5 % dos casos, sendo a maioria dos CDIS de alto grau histológico (64,7%). Não observamos diferenças significativas entre os diferentes subtipos de NL.

Carcinomas invasores estavam presentes juntamente com NL em 45,6% dos casos, com frequências semelhantes entre carcinomas ductais SOE e CLI (47,2%), porém quando avaliamos o CLI, observamos maior frequência de associação com CLIS (33,3%) em relação à HLA (2,8%). Observamos associação linear significativa ($p= 0,03$) de maior frequência de carcinomas invasores concomitantes ao CLIS em comparação a EDHLA e HLA.

3) Em pacientes com CLI, tamanho do tumor no exame anátomo-patológico maior que 2 cm ($p=0,03$) e a presença de linfonodos axilares com metástases no diagnóstico inicial ($p= 0,001$) foram fortemente relacionados a menores índices de SLD. Houve também, nestes casos, associação significativa entre o número de linfonodos axilares comprometidos e sobrevida livre de doença ($p=0,001$). Tamanho do tumor, número de linfonodos axilares acometidos e a interação entre estas duas variáveis também foram associados à diminuição da SLD em análise estatística multivariada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual. 6ª. ed.: Springer, 2002.

ABDEL-FATAH, T. M. *et al.* High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol*, v. 31, n. 3, p. 417-26, Mar 2007.

_____. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol*, v. 32, n. 4, p. 513-23, Apr 2008.

ABNER, A. L. *et al.* The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*, v. 88, n. 5, p. 1072-7, Mar 1 2000.

ANDERSON, B. O. *et al.* Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw*, v. 4, n. 5, p. 511-22, May 2006.

ARPINO, G. *et al.* Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*, v. 6, n. 3, p. R149-56, 2004.

BARANWAL, S.; ALAHARI, S. K. Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 384, n. 1, p. 6-11, Jun 19 2009.

BEN-DAVID, M. A. *et al.* Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast-conserving therapy? Results of a matched pair analysis. *Cancer*, v. 106, n. 1, p. 28-34, Jan 1 2006.

BIGLIA, N. *et al.* Increased incidence of lobular breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocr Relat Cancer*, v. 14, n. 3, p. 549-67, Sep 2007.

BOUGHEY, J. C. *et al.* Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer*, v. 107, n. 7, p. 1440-7, Oct 1 2006.

BOWMAN, K. *et al.* Lobular neoplasia diagnosed at core biopsy does not mandate surgical excision. *J Surg Res*, v. 142, n. 2, p. 275-80, Oct 2007.

BRANDT, S. M. *et al.* The "Rosen Triad": tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions. *Adv Anat Pathol*, v. 15, n. 3, p. 140-6, May 2008.

BRATTHAUER, G. L. *et al.* Cytokeratin immunoreactivity in lobular intraepithelial neoplasia. *J Histochem Cytochem*, v. 51, n. 11, p. 1527-31, Nov 2003.

_____. Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal, and hybrid mammary intraepithelial neoplasias. *Hum Pathol*, v. 33, n. 6, p. 620-7, Jun 2002.

BRATTHAUER, G. L.; TAVASSOLI, F. A. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch*, v. 440, n. 2, p. 134-8, Feb 2002.

BUERGER, H. *et al.* Different genetic pathways in the evolution of invasive breast cancer are associated with distinct morphological subtypes. *J Pathol*, v. 189, n. 4, p. 521-6, Dec 1999.

CANGIARELLA, J. *et al.* Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ diagnosed on core needle biopsy?: a report of 38 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*, v. 132, n. 6, p. 979-83, Jun 2008.

CARLEY, A. M. *et al.* Frequency and clinical significance of simultaneous association of lobular neoplasia and columnar cell alterations in breast tissue specimens. *Am J Clin Pathol*, v. 130, n. 2, p. 254-8, Aug 2008.

CHOI, Y. J. *et al.* Interobserver variability and aberrant E-cadherin immunostaining of lobular neoplasia and infiltrating lobular carcinoma. *Mod Pathol*, v. 21, n. 10, p. 1224-37, Oct 2008.

CIOCCA, R. M. *et al.* Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*, v. 15, n. 8, p. 2263-71, Aug 2008.

COLLETT, D. *Modelling survival data in medical research*. 2^a. ed. UK Transplant, Bristol, UK: Chapman & Hall/CRC, 2003. (Texts in Statistical Science).

CUZICK, J. Chemoprevention of breast cancer. *Breast Cancer*, v. 15, n. 1, p. 10-6, 2008.

DA SILVA, L. *et al.* Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol*, v. 32, n. 5, p. 773-83, May 2008.

DABBS, D. J. *et al.* Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *Am J Surg Pathol*, v. 31, n. 3, p. 427-37, Mar 2007.

_____. The spectrum of morphomolecular abnormalities of the E-cadherin/catenin complex in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, v. 15, n. 3, p. 260-6, Sep 2007.

ELSHEIKH, T. M.; SILVERMAN, J. F. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol*, v. 29, n. 4, p. 534-43, Apr 2005.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. *The Breast*. 3^a. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.

ESSERMAN, L. E. *et al.* Should the extent of lobular neoplasia on core biopsy influence the decision for excision? *Breast J*, v. 13, n. 1, p. 55-61, Jan-Feb 2007.

EUSEBI, V. *et al.* Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol*, v. 23, n. 6, p. 655-62, Jun 1992.

FISHER, B. *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*, v. 90, n. 18, p. 1371-88, Sep 16 1998.

FISHER, E. R. *et al.* Tubulolobular invasive breast cancer: a variant of lobular invasive cancer. *Hum Pathol*, v. 8, n. 6, p. 679-83, Nov 1977.

FITZGIBBONS, P. L. *et al.* Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, v. 124, n. 7, p. 966-78, Jul 2000.

FOOTE, F. W.; STEWART, F. W. Lobular carcinoma in situ. A rare form of mamary cancer. *American Journal of Pathology*, v. 17, p. 491-495, 1941.

GOLDSTEIN, N. S. *et al.* E-cadherin reactivity of 95 noninvasive ductal and lobular lesions of the breast. Implications for the interpretation of problematic lesions. *Am J Clin Pathol*, v. 115, n. 4, p. 534-42, Apr 2001.

HAAGENSEN, C. D. *et al.* Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*, v. 42, n. 2, p. 737-69, Aug 1978.

HANBY, A. M.; HUGHES, T. A. In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology*, v. 52, n. 1, p. 58-66, Jan 2008.

HOOGERBRUGGE, N. *et al.* Numerous high-risk epithelial lesions in familial breast cancer. *Eur J Cancer*, v. 42, n. 15, p. 2492-8, Oct 2006.

_____. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. *J Clin Oncol*, v. 21, n. 1, p. 41-5, Jan 1 2003.

HUSSIEN, M. *et al.* Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast*, v. 12, n. 1, p. 23-35, Feb 2003.

HWANG, H. *et al.* Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol*, v. 21, n. 10, p. 1208-16, Oct 2008.

ISERN, A. E. *et al.* Histopathological findings and follow-up after prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction in 100 women from families with hereditary breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, v. 34, n. 10, p. 1148-54, Oct 2008.

JACOBS, T. W. Atypical Lobular Hyperplasia (ALH) and Lobular Carcinoma *in situ* (LCIS) Including 'Pleomorphic Variant'. In: O'MALLEY, F. P.; PINDER, S. E. (Ed.). *Breast Pathology*. Philadelphia: Elsevier-Churchil Livingstone, 2006. Cap.15. p. 169-184.

JACOBS, T. W. *et al.* Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol*, v. 26, n. 9, p. 1095-110, Sep 2002.

_____. Carcinomas in situ of the breast with indeterminate features: role of E-cadherin staining in categorization. *Am J Surg Pathol*, v. 25, n. 2, p. 229-36, Feb 2001.

JOLLY, S. *et al.* The impact of lobular carcinoma in situ in association with invasive breast cancer on the rate of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 66, n. 2, p. 365-71, Oct 1 2006.

KARABAKHTSIAN, R. G. *et al.* The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy. *Am J Surg Pathol*, v. 31, n. 5, p. 717-23, May 2007.

KAUFF, N. D. *et al.* Epithelial lesions in prophylactic mastectomy specimens from women with *BRCA* mutations. *Cancer*, v. 97, n. 7, p. 1601-8, Apr 1 2003.

LAGINHA, F. *Neoplasias lobulares da mama: padrões morfológicos e associação com câncer e lesões precursoras.* (2005). 105 f. (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ginecologia, UNESP, Botucatu-SP, 2005.

LAGIOS, M. D. Duct carcinoma in situ. Pathology and treatment. *Surg Clin North Am*, v. 70, n. 4, p. 853-71, Aug 1990.

LAKHANI, S. R. In-situ lobular neoplasia: time for an awakening. *Lancet*, v. 361, n. 9352, p. 96, Jan 11 2003.

LAKHANI, S. R. *et al.* The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer*, v. 42, n. 14, p. 2205-11, Sep 2006.

_____. Loss of heterozygosity in lobular carcinoma in situ of the breast. *Clin Mol Pathol*, v. 48, n. 2, p. M74-M78, Apr 1995.

LERWILL, M. F. The evolution of lobular neoplasia. *Adv Anat Pathol*, v. 13, n. 4, p. 157-65, Jul 2006.

LI, C. I. *et al.* Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat*, v. 75, n. 3, p. 259-68, Oct 2002.

_____. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *Jama*, v. 289, n. 11, p. 1421-4, Mar 19 2003.

LIBERMAN, L. *et al.* Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *AJR Am J Roentgenol*, v. 173, n. 2, p. 291-9, Aug 1999.

MAHONEY, M. C. *et al.* Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. *AJR Am J Roentgenol*, v. 187, n. 4, p. 949-54, Oct 2006.

MASTRACCI, T. L. *et al.* E-cadherin alterations in atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ of the breast. *Mod Pathol*, v. 18, n. 6, p. 741-51, Jun 2005.

MOLL, R. *et al.* Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. *Am J Pathol*, v. 143, n. 6, p. 1731-42, Dec 1993.

MOLLAND, J. G. *et al.* Infiltrating lobular carcinoma--a comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma. *Breast*, v. 13, n. 5, p. 389-96, Oct 2004.

MORAN, M.; HAFFTY, B. G. Lobular carcinoma in situ as a component of breast cancer: the long-term outcome in patients treated with breast-conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 40, n. 2, p. 353-8, Jan 15 1998.

MORROW, M.; SCHNITT, S. Carcinoma Lobular in Situ. In: HARRIS, J. R. *et al* (Ed.). *Doenças da Mama*. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. Cap.26. p. 453-459.

MULHERON, B. *et al*. Is excisional biopsy indicated for patients with lobular neoplasia diagnosed on percutaneous core needle biopsy of the breast? *Am J Surg*, v. 198, n. 6, p. 792-7, Dec 2009.

NAYAR, R. *et al*. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in lobular lesions of the breast using tissue microdissection and polymerase chain reaction. *Hum Pathol*, v. 28, n. 3, p. 277-82, Mar 1997.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. v.2010-1. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Acesso em: 01/02/2010.

O'MALLEY, F. P. *et al*. Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. *Mod Pathol*, v. 19, n. 2, p. 172-9, Feb 2006.

ORVIETO, E. *et al*. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an Analysis of 530 Cases From a Single Institution. *Cancer*, v. 113, n. 7, p. 1511-20, Oct 1 2008.

OTTESEN, G. L. *et al*. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat*, v. 62, n. 3, p. 197-210, Aug 2000.

PAGE, D. L.; ANDERSON, T. J. *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1997.

PAGE, D. L. *et al*. Ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia in the breast: a long-term follow-up study of cancer risk. *Hum Pathol*, v. 19, n. 2, p. 201-7, Feb 1988.

_____. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer*, v. 55, n. 11, p. 2698-708, Jun 1 1985.

_____. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, v. 51, n. 3, p. 195-208, 1998.

_____. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol*, v. 22, n. 12, p. 1232-9, Dec 1991.

_____. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*, v. 361, n. 9352, p. 125-9, Jan 11 2003.

POLOM, K. *et al*. Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ without other high-risk lesions diagnosed on vacuum-assisted core needle biopsy. The problem of excisional biopsy. *Tumori*, v. 95, n. 1, p. 32-5, Jan-Feb 2009.

REIS-FILHO, J. S.; PINDER, S. E. Non-operative breast pathology: lobular neoplasia. *J Clin Pathol*, v. 60, n. 12, p. 1321-7, Dec 2007.

REIS-FILHO, J. S. *et al.* Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol*, v. 207, n. 1, p. 1-13, Sep 2005.

ROSEN, P. P. *et al.* Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol*, v. 2, n. 3, p. 225-51, Sep 1978.

SALLES, M. A. *et al.* Importance of a second opinion in breast surgical pathology and therapeutic implications. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 30, n. 12, p. 602-8, Dec 2008.

SARRIO, D. *et al.* Cytoplasmic localization of p120ctn and E-cadherin loss characterize lobular breast carcinoma from preinvasive to metastatic lesions. *Oncogene*, v. 23, n. 19, p. 3272-83, Apr 22 2004.

SASSON, A. R. *et al.* Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer*, v. 91, n. 10, p. 1862-9, May 15 2001.

SCHMITT, F.; GOBBI, H. Mama. In: FILHO, G. B. (Ed.). *Bogliolo Patologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 613-643.

SCHNITT, S. J.; COLLINS, L. C. *Biopsy Interpretation of the Breast* Lippincott Williams & Wilkins, 2008. (Biopsy Interpretation Series).

SCHNITT, S. J.; VINCENT-SALOMON, A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol*, v. 10, n. 3, p. 113-24, May 2003.

SIMPSON, P. T. *et al.* The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res*, v. 5, n. 5, p. 258-62, 2003.

_____. Molecular profiling pleomorphic lobular carcinomas of the breast: evidence for a common molecular genetic pathway with classic lobular carcinomas. *J Pathol*, v. 215, n. 3, p. 231-44, Jul 2008.

SINGLETERY, S. E. *et al.* Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base. *Ann Surg*, v. 242, n. 2, p. 281-9, Aug 2005.

TAVASSOLI, F. A. *Pathology of the Breast*. 2^a. ed.: McGraw-Hill, 1999.

TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, P. *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press, 2003.

TUTTLE, T. M. *et al.* Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol*, v. 25, n. 33, p. 5203-9, Nov 20 2007.

_____. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*, v. 27, n. 9, p. 1362-7, Mar 20 2009.

VOS, C. B. *et al.* E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an early event in tumorigenesis. *Br J Cancer*, v. 76, n. 9, p. 1131-3, 1997.

WHEELER, D. T. *et al.* Tubulolobular carcinoma of the breast: an analysis of 27 cases of a tumor with a hybrid morphology and immunoprofile. *Am J Surg Pathol*, v. 28, n. 12, p. 1587-93, Dec 2004.

8. Anexos

8.1. Anexo 1 - Protocolo de coleta de dados.

LESÕES LOBULARES MAMÁRIAS: FREQUÊNCIA, DETECÇÃO E ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS LESÕES	
Identificação	NUMQUEST: ___ ___
Nome: _____	
Registro: ___ ___ ___ Idade: ___	
Endereço: _____	
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____	
Achados Clínicos	
DATA DE ENTRADA	DATAENT: ___/___/___
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	APRESENT: ___
1-Nódulo 2-Adensamento 4-Derrame Papilar 8-Úlcera	
16-Sinais Inflamatórios 32-Outros 88-NA 99-SI	
ESTADIAMENTO CLÍNICO	
Tamanho do tumor: ___mm	TAMANHOTU: ___ ___
Estadiamento T	ESTADT: ___
Linfonodos Axilares: N__	AXILAN: ___
Metástases: 1-Sim 2-Não	METAINICIO: ___
MAMOGRAFIA	MAMOGRAFIA: ___
1-Microcalcificações 2-Nódulo 4-Assimetria focal 8-Distorção arquitetural	
16-Espessamento Cutâneo 32-Outro 88-NA 99-SI	
TAMANHO DO TUMOR NA MAMOGRAFIA: ___mm	TAMTUMMG: ___ ___
ULTRA-SONOGRAFIA	ULTRASSOM: ___
1-Nódulo 2-Área heterogênea 4-Distorção Arquitetural 8-Cisto complexo	
16-Outro 88-NA 99-SI	
TAMANHO DO TUMOR NO ULTRA-SOM: ___mm	TAMTUUS: ___ ___

Anátomo-patológico**1ª BIÓPSIA**

DATA DA BIÓPSIA

DATABIO1: ___/___/___

NÚMERO DA BIÓPSIA

NUMBIO1: _____

PASTA DA BIÓPSIA

PASTABIO1: _____

TIPO DE ESPÉCIME:

TIPOESPEC1: ___

1-Core-biopsy 2-Biópsia incisional 4-Setorectomia 8-Mastectomia

16- Esvaziamento axilar 32-BLS 64-outro 88-NA 99-SI

LESÃO LOBULAR:

LESLOBDIAG: ___

1-HLA 2-Envolvimento de ductos 4-CLIS 8-CLI

16-Túbulo-lobular 32- Elementos lobulares em CDI

2ª BIÓPSIA

DATA DA BIÓPSIA

DATABIO2: ___/___/___

NÚMERO DA BIÓPSIA

NUMBIO2: _____

PASTA DA BIÓPSIA

PASTABIO2: _____

TIPO DE ESPÉCIME:

TIPOESPEC2: ___

1-Core-biopsy 2-Biópsia incisional 4-Setorectomia 8-Mastectomia

16- Esvaziamento axilar 32-BLS 64-outro 88-NA 99-SI

3ª BIÓPSIA

DATA DA BIÓPSIA

DATABIO3: ___/___/___

NÚMERO DA BIÓPSIA

NUMBIO3: _____

PASTA DA BIÓPSIA

PASTABIO3: _____

TIPO DE ESPÉCIME:

TIPOESPEC3: ___

1-Core-biopsy 2-Biópsia incisional 4-Setorectomia 8-Mastectomia

16- Esvaziamento axilar 32-BLS 64-outro 88-NA 99-SI

DADOS GERAIS

LATERALIDADE DA BIÓPSIA

LATERALBIO: ___

1-Direita 2-Esquerda 4-Bilateral 8-NA 9-SI

FOCALIDADE:

FOCALIDADE: ___

1-Única 2-Multifocal 4-Multicêntrica 8-NA 9-SI

LOCAL DA BIÓPSIA

LOCALBIO: ___

1-QSL 2-QSM 4-QIL 8-QIM 16-Central 32-Multicêntrico 88-NA 99-SI

CONTORNO DA LESÃO	CONTORBIO: ___ ___
1-Espiculado 2-Circunscrito 4-Infiltração difusa 8- Não evidente 88-NA 99-SI	
LESÃO LOBULAR:	LESLOBDEF: ___ ___
1-HLA 2-Envolvimento de ductos 4-CLIS 8-CLI	
16-Túbulo-lobular 32- Elementos lobulares em CDI	
TIPO DE ACHADO	TIPOACHADO: ___
1-Principal 2-Incidental 8-NA 9-SI	
LESÕES BENIGNAS ASSOCIADAS	
Microcalcificações	MICROCAL: ___
1-Não 2-Sim (Não-determinantes) 4-Sim (Determinantes)	
Adenose esclerosante	ADENOESCLE: ___
1-Não 2-Sim	
Metaplasia Apócrina	METAPOCRIN: ___
1-Não 2-Sim	
Cicatriz Radial	CICATRIRAD: ___
1-Não 2-Sim	
Alteração Colunar de lóbulos	ALTCELCOL: ___
1-Não 2-Sim	
Lesão de Células Colunares	LESCELCOL: ___
1-Não 2-Sim	
HIPERPLASIA EPITELIAL ASSOCIADA	HIPEREPIT: ___
1-Ductal leve 2-Ductal moderada/florida 4-Ductal atípica 8-NA 9-SI	
NEOPLASIA BENIGNA ASSOCIADA	NEOBENIGNA: ___ ___
1-Fibroadenoma 2-Tumor Phyllodes 4-Papiloma intraductal 8-Outros 88-NA 99-SI	
NEOPLASIA <i>IN SITU</i> ASSOCIADA	NEOINSITU: ___
1-CDIS baixo grau 2-CDIS alto grau 4-Paget 8-NA	
NEOPLASIA INVASORA ASSOCIADA	NEOINVASIV: ___ ___ ___
1- Ductal (soe) 2-Tubular 4-Colóide 8-Papilar 16-Micropapilar	
32-Medular 64-Apócrino 128-Outro 888-NA 999-SI	
GRAU DO TUMOR:	GRAUTUMOR: ___
TAMANHO DO TUMOR: ___ mm	TAMTUPATOL: ___ ___ ___
LINFONODO SENTINELA	LINFOSENT: ___
1- Positivo 2-Negativo 8-NA 9-SI	
LINFONODOS AXILARES POSITIVOS	AXILAPATOL: ___ ___
RECEPTOR ESTRÓGENO	RECEPESTRO: ___
1- Positivo 2-Negativo 8-NA 9-SI	

RECEPTOR PROGESTERONA

1- Positivo 2-Negativo 8-NA 9-SI

RECEPPROG: __**HER-2**

1- Positivo 2-Negativo 8-NA 9-SI

RECEPHER2: __**E-CADERINA**

1- Positivo 2-Negativo 8-NA 9-SI

ECADERINA: __**Tratamentos****CIRURGIA DEFINITIVA**1-Setorectomia 2-Mastectomia 4-BLS
8-Esvaziamento axilar 16- Expectante 88-NA 99-SI**CIRDEFIN:** __ __**MARGEM LIVRE**

1-Sim 2-Não 8-NA 9-SI

MARGLIVRE: __**QUIMIOTERAPIA**

1-Não realizou 2-Neoadjuvante 4-Adjuvante 8-NA 9-SI

QUIMIO: __**RADIOTERAPIA**

1-Não realizou 2-Neoadjuvante 4-Adjuvante 8-NA 9-SI

RADIOT: __**HORMONIOTERAPIA**

1-Não realizou 2-Neoadjuvante 4-Adjuvante 8-NA 9-SI

HORMONIO: __**Seguimento**

TEMPO DE SEGUIMENTO: __ __ __ meses

TEMPOSEG: __ __ __**RECIDIVA**

1-Não 2-Local 4-Loco-regional 8-Sistêmica 88-NA 99-SI

RECIDIVA: __ __

TEMPO DA RECIDIVA: __ __ __ meses

TEMPORECID: __ __ __**LATERALIDADE DA RECIDIVA LOCO-REGIONAL**

1-Ipsilateral 2-Contra-lateral 4-Bilateral 8-NA 9-SI

LATRECID: __**LOCAL DA METÁSTASE**1-Óssea 2-Pulmonar 4-Fígado 8-SNC
16-Outros: _____ 88-NA 99-SI**LOCALMETA:** __ __**TIPO HISTOLÓGICO DA RECIDIVA**

1-CDI 2-CDIS 4-CLI 8-NL 16-Outro: _____ 88-NA 99-SI

BIORECID: __ __

8.2. Anexo 2 - Protocolo de revisão

Protocolo de Revisão	
Nº questionário: _____	
Nº Registro: _____	
Exame nº: _____	
Idade: ____	
LESÃO LOBULAR:	0-Não 1 - Sim
1-HLA	HLA ____
2-Envolvimento de ductos	EDHLA ____
3-CLIS	CLIS ____
4-CLIS pleomórfico	CLISPLEOM ____
5-Lesão Mista	LOBMISTA ____
Lesão lobular mais avançada	LESLOBMAIOR ____
OBS: NO CASO DA LESÃO MISTA COMO LESÃO MAIS AVANÇADA (5) SOMENTE QUANDO NÃO OCORRER COM OUTRAS LESÕES. SE OCORRER, VALE A LOBULAR.	
LESÕES BENIGNAS ASSOCIADAS	0-Não 1 - Sim
Microcalcificações	MICROCAL: ____
1-Não 2-Sim (Não-determinantes) 4-Sim (Determinantes)	
Adenose esclerosante	ADENOESCLE: ____
Metaplasia Apócrina	METAPOCRIN: ____
Cicatriz Radial	CICATRIRAD: ____
LESÕES DE CÉLULAS COLUNARES	0-Não 1 - Sim
1-Lesão de células colunares <u>sem</u> atípias	LCC ____
2-Hiperplasia de Células colunares <u>sem</u> atípias	HCC ____
3-Lesão de células colunares <u>com</u> atípias	LCCATIPICA ____
4-Hiperplasia de Células colunares <u>com</u> atípias	HCCATIPICA ____
Lesão colunar mais avançada	LESAOCOLUNARMAIOR ____
HIPERPLASIA EPITELIAL ASSOCIADA	0-Não 1 - Sim
1-Ductal leve	HDLEVE ____
2-Ductal moderada/florida	HDMF ____
3-Ductal atípica	HDA ____
Hiperplasia mais avançada	HIPERPLASIADUCTALMAIOR ____
NEOPLASIA DUCTAL <i>IN SITU</i> ASSOCIADA	0-Não 1 - Sim
1-CDIS baixo grau	CDISBG ____
2-CDIS Grau Intermediário	CDISINT ____
3-CDIS alto grau	CDISAG ____
CDIS mais avançada	CDISMAIOR ____

NEOPLASIA INVASORA ASSOCIADA**NEOINVASIV:** ___ ___ ___

1- Ductal (soe) 2 - Lobular 4-Tubular 8-Colóide 16-Papilar 32-Micropapilar
 64-Medular 128-Apócrino 256-Outro 888-NA 999-SI

Ductal (soe)	0-Não 1 - Sim
Lobular	0-Não 1 - Sim
Tubular	0-Não 1 - Sim
Túbulo-lobular	0-Não 1 - Sim
Colóide	0-Não 1 - Sim
Papilar	0-Não 1 - Sim
Micropapilar	0-Não 1 - Sim
Medular	0-Não 1 - Sim
Apócrino	0-Não 1 - Sim
Outro	0-Não 1 - Sim
NA	0-Não 1 - Sim
Sem inf	0-Não 1 - Sim

GRAU DO TUMOR:**GRAUTUMOR:** ___

Tamanho do tumor:

Lesão Mista**0-Não 1 - Sim**

Pleomorfismo nuclear

LMPLEOM ___

Presença de necrose

LMNECROSE ___

Presença de citologia mista

LMCITO ___

8.3. Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética da UFMG

	<p>Universidade Federal de Minas Gerais Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP</p>
---	--

Parecer nº. ETIC 597/07

**Interessado(a): Profa. Helenice Gobbi
Departamento de Anatomia Patológica
Faculdade de Medicina-UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 12 de dezembro de 2007, o projeto de pesquisa intitulado "**Lesões lobulares mamárias: frequência, detecção e associação com outras lesões**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – Sala 2005 – Cep31270-901 – BH-MG
Telefone/Fax: (031) 3409-4592 - e-mail: coep@prpq.ufmg.br

8.4. Anexo 4 – Produção científica relacionada à dissertação

8.4.1. Trabalhos apresentados na forma de pôster

- GOMES, D.S.; GOBBI, H. Lesões lobulares mamárias: frequência, detecção e associação com outras lesões. I Encontro de Pós-Graduação em Patologia da UFMG, Belo Horizonte - MG, 17-18 de abril de 2008.
- Gomes, D.S.; Balabram, D.; Porto, S.S.; Gobbi, H. Lobular Neoplasia: Frequency and Association with Other Breast Lesions. XXXVIIIth Congress of the International Academy of Pathology (IAP), 10 to 15 – October – 2010. Transamérica Hotel Conference Center. São Paulo – Brazil.

8.4.2. Trabalhos apresentados na forma tema livre

- GOMES, D. S.; BALABRAM, D ; PORTO, SS ; GOBBI, H. . Fatores clínicos e anátomo-patológicos que influenciam a sobrevida livre de doença em pacientes com carcinoma lobular invasor. XV Congresso Sul-brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia. Curitiba-PR, 26-29de maio de 2010.

8.4.3. Trabalhos publicados em anais de congressos

- GOMES, D. S. ; SOUZA, ACS ; PORTO, SS ; PEREZ, A. A. ; GOBBI, H. . Fatores prognósticos anátomo-patológicos em uma série de casos de carcinoma lobular invasor. In: XV Congresso Brasileiro de Mastologia, 2009, Gramado-RS. REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2009. v. 19. p. 72-73.
- GOMES, D. S. ; ZHOURI, SM ; HOMMA, LAH ; SILVA JR, GA ; GOBBI, H. . Carcinoma lobular invasor: Aspectos clínicos e sobrevida livre de doença em uma série de casos. In: XV Congresso Brasileiro de Mastologia, 2009, Gramado-RS. REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2009. v. 19. p. 108.
- GOMES, D. S. ; SOUZA, ACS ; PORTO, SS ; PEREZ, A. A. ; GOBBI, H. . Carcinoma Lobular *in situ* e hiperplasia lobular atípica: frequência e métodos de detecção. In: XV Congresso Brasileiro de Mastologia, 2009, Gramado-RS. REVISTA BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2009. v. 19. p. 108.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)