

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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Douglas Soltan Gomes

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

BELO HORIZONTE

2010

DOUGLAS SOLTAU GOMES

**ASPECTOS CLÍNICOS, ANÁTOMO-PATOLÓGICOS E EVOLUTIVOS DE UMA SÉRIE  
DE LESÕES LOBULARES DA MAMA TRATADAS 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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](mailto: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  
[cpg@medicina.ufmg.br](mailto:cpg@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 Médica. 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

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.	Graduação histológica .....	44
3.5.	Análise estatística.....	44
3.6.	Aspectos éticos.....	45
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	46
4.1.	Artigo 1 - Lobular Neoplasia: Frequency and Association with Other Breast Lesions .....	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 .....	68
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 frequência 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 frequências semelhantes (47,2%) de CDI e CLI. Quando avaliamos os casos de CLI, observamos associação mais frequente 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  $55.1 \pm 12.9$  years. The majority of patients was diagnosed by a palpable mass (62%), with an average size of  $42.8 \pm 22.2$  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 membranar nos carcinomas ductais. A  $\beta$ -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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 amplificações 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 amplificações 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  $\beta$ -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 a 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 HAFETY, 1998; ABNER *et al.*, 2000; BEN-DAVID *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 história 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 (HOOGERBRUGGE *et al.*, 2003; KAUFF *et al.*, 2003; HOOGERBRUGGE *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)

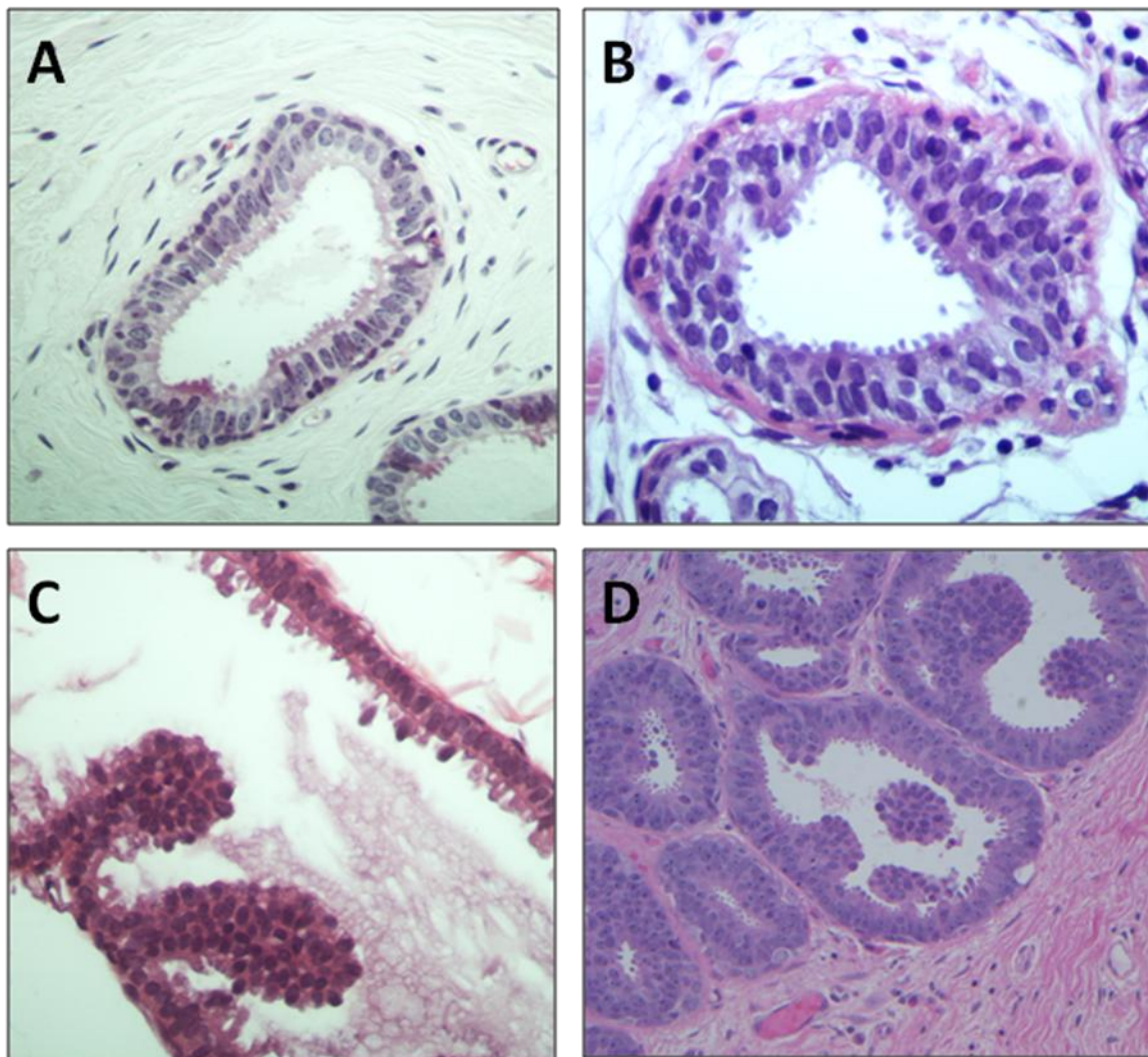


Figura 1 - Espectro das lesões de células colunares (400x). Em A, alteração de células colunares sem atipias. Em B, hiperplasia de células colunares sem atipias. Em C, alteração de células colunares com atipias (formação de micropapilas ou microtufos). Em D, Hiperplasia de células colunares com atipias.



### 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 lúmen 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.

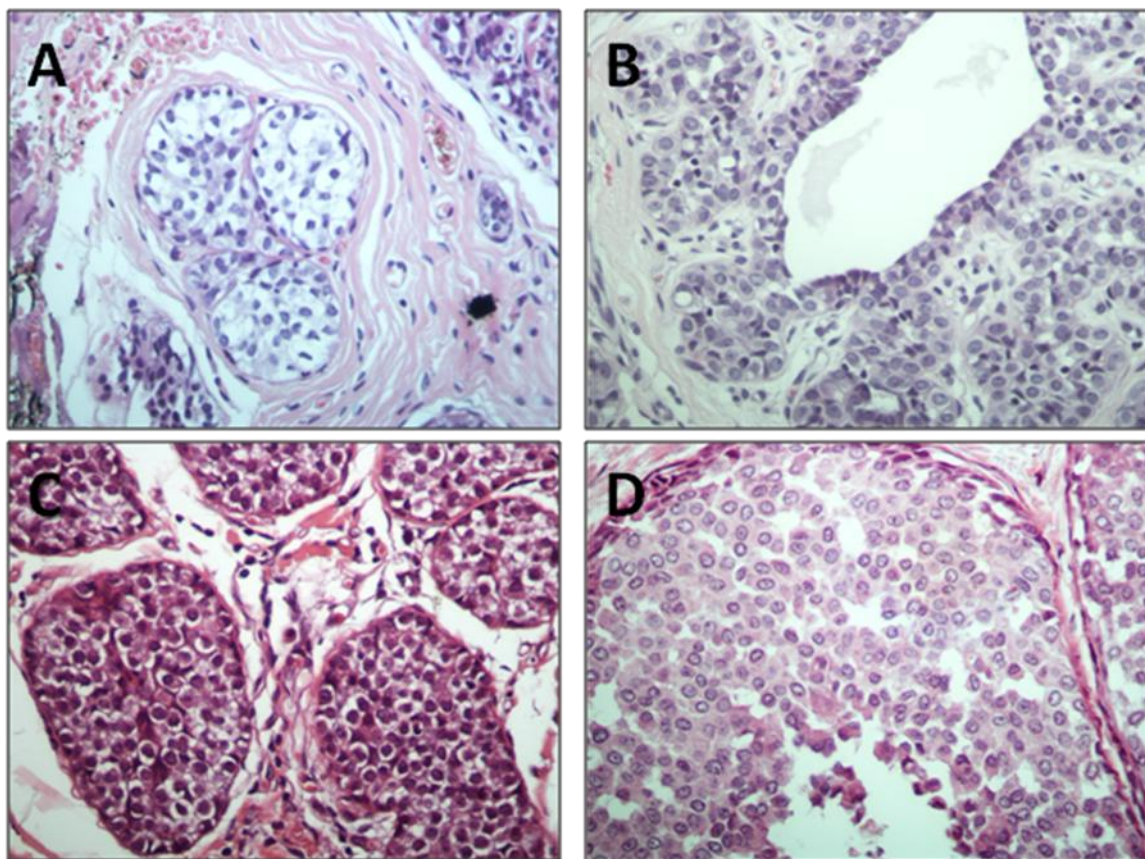


Figura 2 - Espectro das neoplasias lobulares (400x). Em A, hiperplasia lobular atípica (HLA). Em B, envolvimento ductal pelas células da HLA. Em C, carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Em D, CLIS pleomórfico.

### 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
<b>Grau nuclear</b>	G2 ou G1	G2 ou G1	G3
<b>Necrose</b>	Ausente ou escassa	Presente	Geralmente presente e extensa
<b>Arquitetura</b>	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: **“Lobular Neoplasia: Frequency and Association with Other Breast Lesions”**; 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 - Lobular Neoplasia: Frequency and Association with Other Breast Lesions**

##### **Lobular Neoplasia: Frequency and Association with Other Breast Lesions**

Douglas Soltan Gomes, Débora Balabram, Simone Souza Porto, Helenice Gobbi.

Laboratory of Breast Pathology, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Av. Professor Alfredo Balena, 190; 30130-100; Belo Horizonte -MG, Brazil.

Correspondence should be addressed to Helenice Gobbi, hgobbi@medicina.ufmg.br, and Douglas Soltan Gomes, drdouglasgomes@gmail.com.

## Abstract

**Aims:** 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 other breast lesions.

**Materials and Methods:** Cases were selected after reviewing the archived pathological reports of the Breast Pathology Laboratory, School of Medicine of UFMG (1999 to 2008). Cases of NL 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 LN with other breast lesions including columnar cell lesions (**CCL**), 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 and chi-squared test for linear trend.

**Results:** We analyzed 5650 breast specimens selecting 101 (1.8%) cases of with LN. 78.5% had CCL, mostly columnar cell change without atypia (67.7%). Invasive carcinoma was present in 45.6% of cases of LN with similar frequency (47.2%) of IDC and ILC. We found 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.

**Conclusion:** Our findings confirmed a frequent association between LN and CCL, the majority were without atypia. We also found higher frequency of invasive carcinoma, more commonly ILC, associated with more developed forms of NL (LCIS), confirming previous studies relating extensiveness of involvement of lobular units with cancer progression.



## Introduction

Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) was first described by Foote and Stewart in 1941, and received this designation because of cytologic similarities with invasive lobular carcinoma (ILC). They have cuboidal discohesive cells, are uniform, and often present cytoplasmic vacuoles. LCIS was originally considered a precursor of invasive carcinoma because of its frequent association with invasive lobular carcinoma [1]. Subsequent epidemiological studies demonstrated that the risk of developing invasive lesion was not as high as expected, showing slow progression and occurring in the ipsilateral breast as well as in the contralateral breast [2]. Other studies confirmed the indolent biological behavior of LCIS and clinically the LCIS was considered a risk marker for invasive breast cancer. The risk was proportional to the extent of disease and evaluated by distention of lobular units involvement of ducts by neoplastic cells [3, 4]. Because of its indolent biological behavior, Haagensen *et al.* proposed to replace the terminology lobular "carcinoma" for lobular "neoplasia", to bereave the impact of malignancy and potential cause of mortality associated with the term "carcinoma" [2].

Page *et al.* correlated the extension of lobular involvement and the breast cancer risk, proposing a semi quantitative stratification of the lobular lesions in atypical lobular hyperplasia (ALH) for less extensive lesions and LCIS to more extensive lesions. It was observed a relative risk of 4 to 5 times for ALH lesions for developing invasive carcinoma whereas for CLIS, the relative risk was 8 to 11 times [4]. It was observed that ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia (DIALH), also called "pagetoid spread", had an intermediate risk of developing carcinoma of 6.8 times [5].

Despite the fact that the traditional classification has been widely used in the medical literature over the past 20 years, the latest World Health Organization (WHO) classification of tumors has decided to group these lesions under the terminology of lobular neoplasia (LN), without considering the different evolutionary potential of these lesions [6].

More recent studies using new molecular biology techniques have brought more information about lobular neoplasia. Genetic similarities were demonstrated, such as losses of chromosomal material on 16q and gains on 1q, in LN and other low nuclear grade breast lesions. Similar genetic alterations were demonstrated in columnar cell lesions (CCL), low grade ductal carcinoma *in situ* (DCIS), tubular carcinoma (TC) and ILC. These similarities suggest a common evolutionary pathway, where low-grade precursor lesions progress to low-grade invasive and *in situ* carcinomas [7, 8].

Subsequent studies have confirmed frequent coexistence of columnar cell lesions with atypia, ductal carcinoma *in situ*, and low-grade invasive carcinomas, especially tubular and invasive lobular carcinomas [9-12]. However, few studies have evaluated this association based on the diagnosis of lobular neoplasia in routinely removed breast specimens [13, 14].

The aims of this study were to assess the frequency of lobular neoplasia in a series of breast biopsies performed and examined in the same institution, and to analyze the association of different subtypes of lobular neoplasia with benign and malignant breast lesions.

## Materials and methods

From August 1999 to December 2008 were accessed the archives of Breast Pathology Laboratory (BPL) of the School of Medicine of Federal University of Minas Gerais diagnoses of ALH, DIAL, LCIS and pleomorphic LCIS were selected. Cases of LN with original slides stained with hematoxylin and eosin (HE) available were reviewed by two of the authors (D.S.G. and H.G.) using a double headed optical light microscope.

The histological criteria to classificaty ALH, DIALH and LCIS used were described by Page *et al.* [3-5]. LCIS is defined as complete involvement of lobules by neoplastic cells whith more that 50% of a lobule completaly distended by neoplastic, monomorphic cells. ALH was defined as lobules partially distended by neoplastic cells, falling short of criteria for LCIS. DIALH is diagnosed when the cells of ALH extend between the epithelial layer and basement membrane of the terminal duct. The criteria used for diagnosis of pleomorphic LCIS was described by Eusebi *et al.* It includes the same architectural pattern of LCIS, but with greater nucleoli and nuclear pleomorphism [15]. Cases containing more than one subtype of LN were classified according to the lesion of greatest risk for developing carcinoma, ie, pleomorphic LCIS > Classic LCIS > DIALH > ALH. The term “indeterminate *in situ* lesions” (IIL) was used to describe some breast carcinoma *in situ*, that the cytologic or architectural and distribution features were deviated from the usual patterns, making it difficult, if not impossible, to determine whether the proliferation was lobular or ductal in nature based only on morphologic criteria [16]. These cases were not included in the analysis of association in this study.

The frequency of association of LN was analyzed for the following diagnoses: CCL, according to criteria of Schnitt and Vincent-Salomon [17], which divide the lesions into columnar cell change without atypia (CCC); columnar cell change with atypia (CCC with atypia); columnar cell hyperplasia without atypia (CCH); and columnar cell hyperplasia, with atypia (CCH with atypia). Presence of *in situ* and invasive carcinoma were noted and their type and histological tumor grade. For the classification of the tumors Page's recommendations [18] adopted by the American College of Pathology were employed [19]. The Nottingham grading system was used for histological grading [20].

Statistical analysis was performed using SPSS software (version 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The difference between mean ages from different groups of LN was calculated by ANOVA, and the association between LN and different breast lesions were analyzed using Fisher's exact test,  $\chi^2$  test and  $\chi^2$  test for trend. The study was approved by the Ethical Committee of the UFMG.

## Results

During the study period, 5650 breast specimens from the same institution were analyzed. From the original reports, 101 (1.8%) had a diagnosis of a subtype of lobular neoplasia. The H&E stained slide were available in 84 cases, and five of those were excluded because they contained only “indeterminate *in situ* lesions”. The frequencies of different subtypes of LN diagnosed after histological review and the average age of the patients are described in Table 1. There was no significant difference between patient’s ages between different subgroups ( $p = 0.425$ ).

Our study demonstrated frequent association of LN with CCL (62/79 cases, 78.5%) in most cases of CCC without atypia (67.7%). There was no association between different subtypes of CCL and LN, but it was observed a significant linear association ( $p = 0.03$ ), where the frequency of the LN tends to have a negative association with the degree of atypical columnar lesions (Table 2). Twenty three cases (29.1%) presented coexistence of LN, CCL and invasive carcinoma (Table 2). Twenty cases (87%) were composed of CCC or CCH without atypia and three cases (13%) had CCC or CCH with atypia. We found no statistical differences in the association of columnar lesions with or without atypia in relation to histological type and tumor grade of the invasive carcinomas. The coexistence of TC, LN, and CCL, reported by some authors as "Rosen's triad" [10], was seen in an unique case.

Moderate or usual ductal hyperplasia without atypia, and atypical hyperplasia were present in 40% and 10.1% of 79 NL cases respectively, but no significant difference was observed in the association of the different subtypes of NL.

The LN was associated with DCIS in 21.5% of cases, the high-grade DCIS was more often associated with LN (64.7% of cases). There were no cases containing DCIS and pleomorphic LCIS concurrently. Although there were no statistically significant differences between the different subtypes of LN, LCIS was most often associated with DCIS (47.1%) (Table 3). When we analyzed only cases with LN and DCIS without concurrent invasive carcinoma, we found only seven cases (8.9%), five cases of high grade, one case of moderate and one case of low grade. Invasive carcinomas were present with LN in 45.6% of cases, with similar rates of invasive ductal carcinomas (IDC) and ILC (47.2%). However, when evaluating cases of ILC, we observed a higher frequency of ILC associated with the LCIS (33.3%) compared to DIALH (11.1%) and ALH (2.8%) (Table 4). When comparing all groups, however, no significant difference was observed in the association between histologic grade of the invasive carcinoma and the subtypes of NL (Table 5).

## Discussion

The frequency of diagnosis of lobular neoplasia found in our study was 1,8% in a consecutive series of routinely removed breast specimens from a general hospital. It is described in the literature that the frequency of LCIS ranges from 0.5% to 3.6% of breast specimens [2, 3]. Due to the fact that there are no obvious clinical and radiological features, the real incidence of LN is unknown in the general population [21, 22]. The diagnosis of LN is usually related to an incidental finding in breast biopsies performed for other indications. With the increasing use of mammography, lobular neoplasia has been observed in association with microcalcifications in up to 40% of cases diagnosed by core needle biopsy [23]. Microcalcifications are rarely formed withing LN and they are usually associated with other benign or malignant breast lesions, and the diagnosis of LN is most often incidental [22].

Columnar cell lesions (CCLs) comprise a spectrum of morphological alterations of the duct epithelial lining, acquiring a columnar cell appearance, and involving variably dilated acini of the terminal duct lobular unit (TDLU) [24]. In recent years, there is an increased interest in these lesions, because they have been found with rising frequency in breast biopsies performed because of the presence of microcalcifications on mammography. For instance, the CCL have been described using different terminologies, from "blunt duct adenosis" to "clinging carcinoma" [24, 25]. The nomenclature and diagnostic criteria of CCL of Schnitt and Vincent-Salomon have been the most widely used [17], whereas in the last WHO classification, the CCL was comprised under the term "flat epithelial atypia" (FEA) [6]. After the release of the

WHO classification, Schnitt started referring both CCC and CCH with atypia as "flat atypia" [26].

The CCL have been described in the literature in association with lobular neoplasia, low grade DCIS and invasive carcinoma. Furthermore, similar genetic abnormalities have been found in CCC and CCH with atypia or FEA and their associated low grade DCIS and invasive carcinoma. These findings have amounted to the reasonable conclusion that CCC and CCH with atypia is the earliest morphologically identifiable precursor lesion of low grade DCIS and invasive carcinoma [8, 14, 24]. However, there are no epidemiological studies or prospective randomized trials with larger number of patients with only CCC and CCH with atypia that have evaluated the prognosis of these lesions. Few studies with limited number of cases showed low or no risk for progression to invasive carcinoma [27, 28]. Therefore, there is still no consensus on the best treatment for these atypical lesions. In our series, we demonstrate coexistence of LN and CCL in 78.5% of cases, most often in mild forms of the spectrum of CCL, i.e., the CCC without atypia (67.7%). Our data are consistent with a recently published study that examined 68 core biopsy specimens with diagnosis of LN due to the excision of microcalcifications. The authors demonstrated an association of LN with CCL in 54% of cases, none of these cases showed CCC and CCH with atypia after wide excision biopsy [14]. However, after analysis of 111 breast biopsies containing LN without other in situ or invasive carcinomas, Leibl et al. found that LN were associated with FEA, i.e., CCC/CCH with atypia in 86.5% of cases [29]. The results of our and others studies have shown frequent association with LCC NL, but they differ regarding the presence or absence of atypia. There are different terminologies in the literature for the same lesions. Moreover, the WHO morphological definition of FEA is



imprecise and does not describe cytological and architectural features that are necessary for its diagnosis. In our study all cases were reviewed by two observers, including a well trained breast pathologist (HG). We employed well-defined diagnostic criteria according to Schnitt and Vincent-Salomon, and found fewer cases of CCC/CCH with atypia than that reported in other studies [9, 10, 29]. We believe that, in various series and in cases received in our service breast consulting laboratory that over-diagnosis of FEA is occurring which could imply in more aggressive treatments [30].

The frequency of invasive carcinomas associated with LN in our series was 45.6% of cases; we observed similar frequency of ILC (47.2%) and invasive ductal carcinoma (IDC). However, when the LN subtypes were analyzed separately, we observed a frequency four times higher of IDC associated with the ALH than ILC, and a larger association of ILC (33.3%) with LCIS compared to IDC. We also recognized a 12-fold increased in association of ILC with LCIS (33.3%) compared to ALH (2.8%). Our data agree with a series of 775 cases of LN described in the literature [13]. In this study the LN were stratified in “lobular intraepithelial neoplasia” (LIN) while evaluating the frequency of association of the LIN subtypes (1, 2 and 3) with invasive carcinoma. The proportion of LIN 1 (equivalent to ALH) associated with invasive carcinoma was 14%, and 89% of these tumors were IDC. Among the patients with LIN 3 (equivalent to LCIS) the frequency of association with IDC and ILC was 23% and 86% respectively. The authors conclude that the advancing from LIN 1 to LIN 3 was associated with a 64% increase in frequency of invasive carcinoma and more than 700% increase in likelihood of ILC [13].

Our results corroborate with other authors findings, and suggest that the lobular neoplasia is not only a risk indicator, but also a non-obligate precursor of invasive breast carcinoma [22]. Invasive carcinomas developing after an ALH diagnosis are 3 times more likely to arise in the ipsilateral rather than the contralateral breast [31]. Lobular neoplasia and ILC are frequently detected together in the same specimen and location of the tumor. This association is seen in up to 90% of cases of ILC [9]. At the molecular level, both lesions have similar immunohistochemical profiles including loss of expression of E-cadherin and  $\beta$ -catenin and cytoplasmatic localization of p120-catenin [32]. Invasive and *in situ* lobular carcinomas confer gains and losses of similar genetic materials, often sharing the same mutations in the gene that encodes E-cadherin (*CDH1*) [7, 33, 34]. However, the reason why LCIS has a higher risk of progression to invasive disease and is more associated with invasive lobular carcinoma compared to ALH remains in debate. Mastracci *et al.* demonstrated that somatic alterations in the gene *CDH1* appear to be an event characteristic of LCIS, but not of ALH [35]. This suggests that mutations that cause inactivation of the gene *CDH1* can distinguish the NL that are able to progress to invasive disease, explaining the morphological data observed in our study [35].

## Conclusions

Our findings confirmed a frequent association between lobular neoplasia and CCL without atypia, whereas differing from other studies in which the majority of CCL were present as CCL with atypia. We also found a higher frequency of invasive carcinoma, more commonly ILC, associated with more developed forms of NL (LCIS). These facts reinforce the hypothesis of LCIS being a non-obligate precursor, while ALH is still better framed as a risk indicator of invasive breast carcinoma.

**Tabelas:**

Table 1 - Frequency and mean age of patients of different subtypes of lobular neoplasia (LN).

LN	n	%	Mean age (years)
ALH	22	26.2	50.2 ± 9.0
DIALH	25	29.8	50.2 ± 9.7
LCIS	29	34.5	51.3 ± 10.6
LCIS pleo	3	3.6	49.3 ± 8.1
IIL	5	6.0	58.2 ± 8.1
Total	84	100.0	52.0 ± 9.7

ALH= atypical lobular hyperplasia; DIALH= ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia; LCIS= lobular carcinoma *in situ*; LCIS pleo= pleomorphic LCIS; IIL= indeterminate *in situ* lesions. There was no statistic difference of mean age among patients with different lesions ( $p = 0,425$ ); n= number of cases.

Table 2 - Frequency of association between different subtypes of lobular neoplasia and columnar cell lesions (CCL)

CCL	ALH		DIALH		LCIS		LCIS pleo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CCC	14	22.6	13	21.0	15	24.2	0	0	42	67.7
CCH	4	6.5	3	4.8	2	3.2	0	0	9	14.5
CCC with atypia	1	1.6	3	4.8	4	6.5	1	1,6	9	14.5
CCH with atypia	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

ALH= atypical lobular hyperplasia; DIALH= ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia; LCIS= lobular carcinoma *in situ*; LCIS pleo= pleomorphic CIS; CCC= columnar cell change; CCH= columnar cell hyperplasia; CCC with atypia= columnar cell change with atypia; CCH with atypia= columnar cell hyperplasia with atypia; n= number of cases.  $\chi^2$  test for trend:  $p= 0,03$ .

Table 3 - Association between different subgroups of lobular neoplasia and the different histological grades of ductal carcinoma in situ.

Histological grades of DCIS	ALH		DIALH		LCIS		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Low	0	0.0	2	11.8	2	11.8	4	23.5
Intermediate	1	5.9	0	0.0	1	5.9	2	11.8
High	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

ALH= atypical lobular hyperplasia; DIALH= ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia; LCIS= lobular carcinoma *in situ*; DCIS= ductal carcinoma *in situ*. There was no statistic difference among groups.

**Table 4** - Association between the different subtypes of lobular neoplasia and the different histological types of invasive carcinomas

histological types	ALH		DIALH		LCIS		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%
IDC	4	11.1	4	11.1	9	25.0	17	47.2
ILC	1	2.8	4	11.1	12	33.3	17	47.2
TC	0	0.0	1	2.8	0	0.0	1	2.8
Micropapillary	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

ALH= atypical lobular hyperplasia; DIALH= ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia; LCIS= lobular carcinoma *in situ*; IDC = invasive ductal carcinoma; ILC= invasive lobular carcinoma; TC= tubular carcinoma.  $\chi^2$  test for trend:  $p= 0,03$ . There was no statistic difference among groups.

**Table 5** - Association between the different subtypes of lobular neoplasia and histological tumor grade of invasive carcinomas

Tumor grade	ALH		DIALH		LCIS		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Low	1	2.8	3	8.3	12	33.3	16	44.4
Intermediate	2	5.6	4	11.1	9	25.0	15	41.7
High	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

$\chi^2$  test for trend:  $p=0,03$ . There was no statistic difference among groups

## References

1. Foote, F.W. and F.W. Stewart, *Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer*. Am J Pathol, 1941. **17**(4): p. 491-496 3.
2. Haagensen, C.D., et al., *Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast*. Cancer, 1978. **42**(2): p. 737-69.
3. Page, D.L., et al., *Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study*. Cancer, 1985. **55**(11): p. 2698-708.
4. Page, D.L., et al., *Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease*. Hum Pathol, 1991. **22**(12): p. 1232-9.
5. Page, D.L., W.D. Dupont, and L.W. Rogers, *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): p. 201-7.
6. Tavassoli, F.A. and P. Devilee, *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of breast and female genital organs*. 2003, Lyon: IARC Press.
7. Lakhani, S.R., et al., *Loss of heterozygosity in lobular carcinoma in situ of the breast*. Clin Mol Pathol, 1995. **48**(2): p. M74-8.
8. Abdel-Fatah, T.M., et al., *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): p. 513-23.

9. 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, 2007. **31**(3): p. 417-26.
10. Brandt, S.M., G.Q. Young, and S.A. Hoda, *The "Rosen Triad": tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions*. Adv Anat Pathol, 2008. **15**(3): p. 140-6.
11. Sahoo, S. and W.M. Recant, *Triad of columnar cell alteration, lobular carcinoma in situ, and tubular carcinoma of the breast*. Breast J, 2005. **11**(2): p. 140-2.
12. Fernandez-Aguilar, S., et al., *Tubular carcinoma of the breast and associated intra-epithelial lesions: a comparative study with invasive low-grade ductal carcinomas*. Virchows Arch, 2005. **447**(4): p. 683-7.
13. Bratthauer, G.L. and F.A. Tavassoli, *Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications*. Virchows Arch, 2002. **440**(2): p. 134-8.
14. 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, 2008. **130**(2): p. 254-8.
15. Eusebi, V., F. Magalhaes, and J.G. Azzopardi, *Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation*. Hum Pathol, 1992. **23**(6): p. 655-62.



16. Jacobs, T.W., et al., *Carcinomas in situ of the breast with indeterminate features: role of E-cadherin staining in categorization*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(2): p. 229-36.
17. Schnitt, S.J. and A. Vincent-Salomon, *Columnar cell lesions of the breast*. Adv Anat Pathol, 2003. **10**(3): p. 113-24.
18. Page, D.L., R.A. Jensen, and J.F. Simpson, *Routinely available indicators of prognosis in breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 1998. **51**(3): p. 195-208.
19. Fitzgibbons, P.L., et al., *Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(7): p. 966-78.
20. Rakha, E.A., et al., *Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **111**(1): p. 121-7.
21. Arpino, G., et al., *Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome*. Breast Cancer Res, 2004. **6**(3): p. R149-56.
22. Reis-Filho, J.S. and S.E. Pinder, *Non-operative breast pathology: lobular neoplasia*. J Clin Pathol, 2007. **60**(12): p. 1321-7.
23. Elsheikh, T.M. and J.F. Silverman, *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): p. 534-43.
24. Jara-Lazaro, A.R., G.M. Tse, and P.H. Tan, *Columnar cell lesions of the breast: an update and significance on core biopsy*. Pathology, 2009. **41**(1): p. 18-27.

25. Eusebi, V., et al., *Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast with special emphasis on clinging carcinoma*. Semin Diagn Pathol, 1989. **6**(2): p. 165-73.
26. Schnitt, S.J., *The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance*. Breast Cancer Res, 2003. **5**(5): p. 263-8.
27. Eusebi, V., et al., *Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast*. Semin Diagn Pathol, 1994. **11**(3): p. 223-35.
28. de Mascarel, I., 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): p. 1-10.
29. Leibl, S., P. Regitnig, and F. Moinfar, *Flat epithelial atypia (DIN 1a, atypical columnar change): an underdiagnosed entity very frequently coexisting with lobular neoplasia*. Histopathology, 2007. **50**(7): p. 859-65.
30. Salles Mde, A., et al., *[Importance of a second opinion in breast surgical pathology and therapeutic implications]*. Rev Bras Ginecol Obstet, 2008. **30**(12): p. 602-8.
31. Page, D.L., et al., *Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study*. Lancet, 2003. **361**(9352): p. 125-9.
32. Dabbs, D.J., R. Bhargava, and M. Chivukula, *Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(3): p. 427-37.
33. Vos, C.B., et al., *E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an early event in tumorigenesis*. Br J Cancer, 1997. **76**(9): p. 1131-3.

34. Simpson, P.T., 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): p. 231-44.
35. Mastracci, T.L., et al., *E-cadherin alterations in atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ of the breast*. Mod Pathol, 2005. **18**(6): p. 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 Soltan Gomes <drdouglassgomes@gmail.com>

Douglas Soltan 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 <sup>1</sup>

Débora Balabram <sup>2</sup>

Ana Carolina Souza Porto <sup>3</sup>

Helenice Gobbi <sup>4</sup>

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  $55.1 \pm 12.9$  years. Most of the patients was diagnosed by a palpable mass (62%), with an average size of  $42.8 \pm 22.2$  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 <sup>1</sup>.

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 <sup>1</sup>. 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) <sup>1,2</sup>.

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

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 <sup>6, 7</sup>. 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 local <sup>8</sup>.

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 TNM<sup>9</sup>.

Para a classificação do CLI, foram empregadas as recomendações de Hilton e Ellis adotadas pelo Colégio Americano de Patologia<sup>10, 11</sup>. 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)<sup>11, 12</sup>. As reações IHQ para receptores de estrógeno, progesterona e HER-2 foram realizadas segundo protocolos previamente padronizados no LPM<sup>13</sup>.

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 <sup>14</sup>. 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 <sup>1</sup>. 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 <sup>5</sup>.

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 <sup>15</sup>. 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 <sup>16, 17</sup>.

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 <sup>17, 18</sup>. 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 <sup>19</sup>,

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% <sup>17</sup>. 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 <sup>21</sup>.

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 <sup>17</sup>. 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 multicentralidade são encontrados em 4,5-31% dos casos,

questionamentos são feitos quanto à efetividade da cirurgia conservadora <sup>5</sup>. Como consequência, ampliação de margens e conversão para mastectomia são mais freqüentes no CLI do que no CDI <sup>22</sup>. 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 <sup>13, 23</sup>.

A negatividade para receptores hormonais e positividade para HER-2 têm sido descrita como fator de pior prognóstico no CLI <sup>1, 25</sup>. 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 <sup>11</sup>. 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 <sup>25, 26</sup>.

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

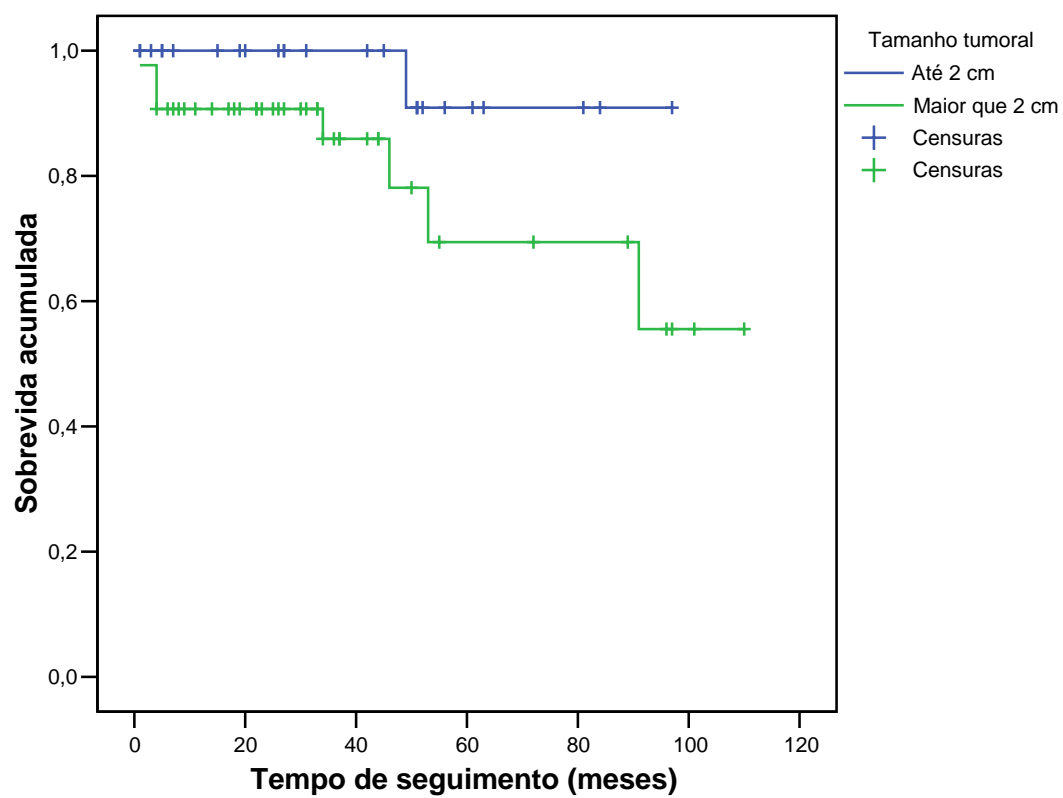


Figura 1 - Sobrevida livre de doença de acordo com o tamanho do tumor ( $p=0,03$ ).

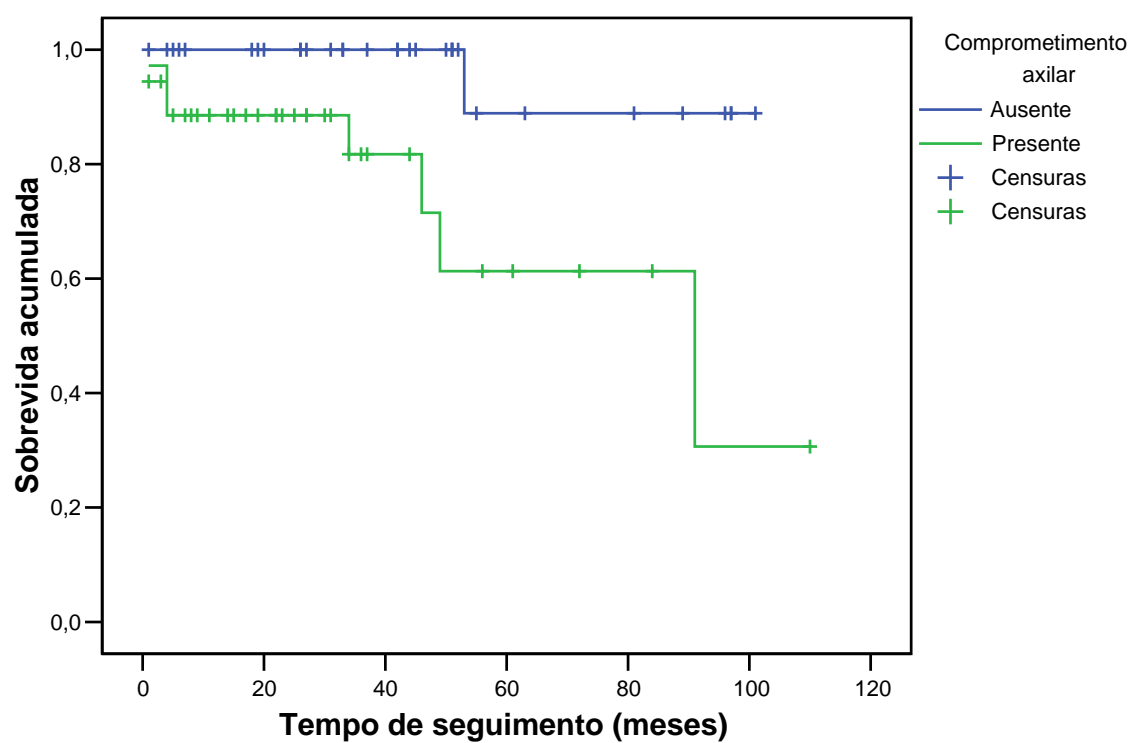


Figura 2 - Sobrevida livre de doença de acordo com a presença de metástases em linfonodos axilares ( $p=0,001$ ).



## 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<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> 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 imuno-histoquímica 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, Gisvold 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<sup>a</sup>. 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<sup>a</sup>. 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](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<sup>a</sup>. 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.

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

## 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**

1-Espiculado 2-Circunscrito 4-Infiltração difusa 8- Não evidente 88-NA 99-SI

**CONTORBIO:** \_\_ \_\_**LESÃO LOBULAR:**

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

**LESLOBDEF:** \_\_ \_\_

16-Túbulo-lobular

32- Elementos lobulares em CDI

**TIPO DE ACHADO**

1-Principal 2-Incidental 8-NA 9-SI

**TIPOACHADO:** \_\_**LESÕES BENIGNAS ASSOCIADAS****Microcalcificações**

1-Não 2-Sim (Não-determinantes) 4-Sim (Determinantes)

**MICROCAL:** \_\_**Adenose esclerosante**

1-Não 2-Sim

**ADENOESCLE:** \_\_**Metaplasia Apócrina**

1-Não 2-Sim

**METAPOCRIN:** \_\_**Cicatriz Radial**

1-Não 2-Sim

**CICATRIRAD:** \_\_**Alteração Colunar de lóbulos**

1-Não 2-Sim

**ALTCELCOL:** \_\_**Lesão de Células Colunares**

1-Não 2-Sim

**LESCELCOL:** \_\_**HIPERPLASIA EPITELIAL ASSOCIADA**

1-Ductal leve 2-Ductal moderada/florida 4-Ductal atípica 8-NA 9-SI

**HIPEREPIT:** \_\_**NEOPLASIA BENIGNA ASSOCIADA**

1-Fibroadenoma 2-Tumor Phyllodes 4-Papiloma intraductal 8-Outros 88-NA 99-SI

**NEOBENIGNA:** \_\_ \_\_**NEOPLASIA *IN SITU* ASSOCIADA**

1-CDIS baixo grau 2-CDIS alto grau 4-Paget 8-NA

**NEOINSITU:** \_\_**NEOPLASIA INVASORA ASSOCIADA**

1- Ductal (soe) 2-Tubular 4-Colóide 8-Papilar 16-Micropapilar

**NEOINVASIV:** \_\_ \_\_ \_\_

32-Medular 64-Apócrino 128-Outro 888-NA 999-SI

**GRAU DO TUMOR:****GRAUTUMOR:** \_\_**TAMANHO DO TUMOR:\_\_\_\_\_mm****TAMTUPATOL:** \_\_ \_\_ \_\_**LINFONODO SENTINELA**

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

**LINFOSENT:** \_\_**LINFONODOS AXILARES POSITIVOS****AXILAPATOL:** \_\_ \_\_**RECEPTOR ESTRÓGENO**

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

**RECEPESTRO:** \_\_

**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

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

**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)	<b>0-Não 1 - Sim</b>
Lobular	<b>0-Não 1 – Sim</b>
Tubular	<b>0-Não 1 – Sim</b>
Túbulo-lobular	<b>0-Não 1 – Sim</b>
Colóide	<b>0-Não 1 - Sim</b>
Papilar	<b>0-Não 1 - Sim</b>
Micropapilar	<b>0-Não 1 - Sim</b>
Medular	<b>0-Não 1 - Sim</b>
Apócrino	<b>0-Não 1 - Sim</b>
Outro	<b>0-Não 1 - Sim</b>
NA	<b>0-Não 1 – Sim</b>
<b>Sem inf</b>	<b>0-Não 1 – Sim</b>

**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.



**Prof. 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](mailto: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, 26-29 de 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.