



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

GINECOLOGIA

# Abordagem diagnóstica e terapêutica do carcinoma lobular invasivo

Filipa Gabriela Sousa Silva e Costa

**M**

**2018**



**Filipa Gabriela Sousa Silva e Costa**

**201004766**

**filipagabrielacosta@gmail.com**

## **Abordagem diagnóstica e terapêutica do Carcinoma Lobular Invasor**

**Junho de 2018**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador: Dra. Sandra Soares Categoria - Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.o 228, 4050-313, Porto

## **Índice**

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>4</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Introdução</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Carcinoma Lobular Invasor</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1 Enquadramento</b> .....	<b>10</b>
<b>2.2 Epidemiologia</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Etiologia e Fatores de Risco</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Fatores Reprodutivos e Hormonas Esteroides .....	10
2.3.2 História Familiar .....	12
<b>2.4 Histopatologia</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5 Características Clínicas</b> .....	<b>14</b>
<b>2.6 Abordagem Diagnóstica</b> .....	<b>14</b>
2.6.1 História clínica e exame físico .....	15
2.6.2 Imagiologia .....	15
2.6.2.1 Mamografia.....	15
2.6.2.2 Ecografia .....	16
2.6.2.3 Ressonância Mamária.....	16
2.6.3 Biopsia .....	17
2.6.4 Estadiamento.....	17
<b>2.7 Abordagem Terapêutica</b> .....	<b>18</b>
2.7.1 Tratamento Cirúrgico .....	18
2.7.1.1 Cirurgia conservadora da mama .....	18
2.7.1.2 Mastectomia .....	19
2.7.2 Tratamentos Adjuvantes e Neoadjuvantes.....	20

2.7.2.1 Radioterapia .....	20
2.7.2.1.1 Radioterapia Interna.....	20
2.7.2.2 Quimioterapia .....	21
2.7.2.3 Hormonoterapia.....	22
2.7.2.4 Testes Preditivos e Risco de Recidiva .....	23
2.7.2.5 Possibilidades Futuras .....	24
<b>2.8 Prognóstico .....</b>	<b>25</b>
2.8.1 Prognóstico por subtipo de CLI .....	25
2.8.2 Prognóstico comparado ao CDI.....	26
<b>3 Conclusão .....</b>	<b>28</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>30</b>

## Lista de Abreviaturas

BCI – breast cancer index

BRCA – breast cancer susceptibility gene (gene que codifica uma proteína supressora tumoral)

CC – cirurgia conservadora da mama

CDH1 – caderina 1 (gene que codifica a E-caderina - supressora tumoral)

CDI – carcinoma ductal invasor

CDIS – carcinoma ductal in situ

CH – contraceptivos hormonais

CLI – carcinoma lobular invasor

CLIP – carcinoma lobular invasor pleomórfico

CLIS – carcinoma lobular in situ

CM – cancro da mama

CMI – carcinoma da mama invasor

cT – estágio clínico do tumor

EGFR – recetor do fator de crescimento epidérmico

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FR – fatores de risco

HER2 – recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano

IA – inibidores da aromatase

IPM – irradiação parcial da mama

MR – margens de ressecção

PAAF – punção aspirativa por agulha fina

pCR – resposta patológica completa

pT – estágio patológico do tumor

RE – recetores de estrogénio

RM – ressonância mamária

RMN – ressonância magnética nuclear

RP – recetor de progesterona

RR – risco de recidiva

SCGDH – síndrome do cancro gástrico difuso hereditário

SERM – moduladores seletivos do recetor de estrogénio

SG – sobrevivência global

SNP – polimorfismos de nucleótido único

TAC – tomografia axial computadorizada

THS – terapêutica hormonal de substituição

TP53 – tumor protein p53 (gene que codifica a tumor protein p53 - supressora tumoral)

TR – taxa de recidiva

## Resumo

O carcinoma lobular invasor representa o segundo carcinoma da mama invasor mais frequente, seguindo-se ao carcinoma ductal invasor. A sua incidência tem vindo a aumentar provavelmente devido ao uso de hormonas esteroides. A deteção precoce por exame físico ou mamografia é difícil, é frequente encontrar-se no momento do diagnóstico doença localmente avançada e em alguns casos metastização à distância. A recorrência local ou à distância ocorre em 30% dos casos durante o *follow-up* após o tratamento inicial.

Esta dissertação propõe-se a rever a abordagem diagnóstica e terapêutica do carcinoma lobular invasor. Esta entidade distingue-se do carcinoma ductal invasor, quer pelas dificuldades que apresenta no seu diagnóstico, quer no tratamento devido às suas características clínicas.

Palavras-chave: carcinoma lobular, carcinoma ductal da mama, neoplasia da mama.

## Abstract

Invasive lobular carcinoma represents the second most frequent invasive breast carcinoma, followed by invasive ductal carcinoma. Its incidence has probably increased due to the use of steroid hormones. Early detection by physical examination or mammography is difficult, it is frequent to find, at the time of diagnosis, locally advanced disease and in some cases distance metastization. Local or distant recurrence occurs in 30% of cases during follow-up after initial treatment.

This dissertation proposes to review the diagnostic and therapeutic approach of invasive lobular carcinoma. This entity is distinguished from invasive ductal carcinoma, either because of the difficulties it presents in its diagnosis or because its clinical characteristics.

Key words: lobular carcinoma, ductal breast carcinoma, breast neoplasm.



## 1 Introdução

O cancro da mama (CM) é a neoplasia maligna mais frequente nas mulheres, com 1,67 milhões de novos casos diagnosticados por ano no mundo. Nos países menos desenvolvidos, é a principal causa de morte na mulher e nos países desenvolvidos é a segunda causa, tendo sido ultrapassado pelo cancro do pulmão.

O carcinoma lobular invasor (CLI) representa 8-14% dos carcinomas da mama invasores (CMI), sendo o mais comum após o carcinoma ductal invasor (CDI). A sua incidência tem vindo a aumentar, possivelmente associado ao uso de contraceptivos hormonais (CH) e à terapêutica hormonal de substituição (THS). A sua abordagem tem seguido os paradigmas do CDI, no entanto, o CLI tem uma especificidade patológica, clínica e biológica única, tornando-se um verdadeiro desafio. Caracteristicamente infiltra-se no estroma mamário, num padrão de "fila indiana", envolvendo ductos e lobos, de forma targetóide, causando pouca distorção anatómica, e conseqüentemente pouca reação do tecido conjuntivo. Assim, apresenta-se frequentemente como uma alteração difusa da mama e poucas vezes sob a forma de um nódulo definido. Conseqüentemente, a deteção precoce por exame físico ou mamografia pode ser difícil e no momento do diagnóstico é frequente termos doença localmente avançada. Além disso, muitas vezes é multifocal, multicêntrico e bilateral. Cerca de 3-10% das mulheres com CMI têm metástases à distância no momento do diagnóstico. O padrão de metastização à distância do CLI é diferente do CDI. Em comparação com o CDI, o CLI tem uma taxa maior de metastização à distância, possivelmente devido à sua natureza infiltrativa e diagnóstico tardio. A metastização do CLI tende a ocorrer de forma infiltrativa e difusa tal como na mama em vez de formar um nódulo tumoral. Os radiologistas têm um papel fundamental e devem familiarizar-se com o padrão de metastização à distância, para interpretar com precisão imagens e sugerir a presença de CM primário, caso este se apresente na forma de metástase à distância. A recorrência local ou à distância ocorre em 30% dos casos durante o *follow-up* após o tratamento inicial.

Assim como nos outros CM, o diagnóstico é baseado em três pontos principais: a história clínica e exame físico, imagiologia e biópsia. Geralmente apresenta baixo grau histológico, alta percentagem de positividade para os recetores hormonais e baixo índice mitótico.

Após cirurgia conservadora da mama (CC) é frequente encontrarmos margens de ressecção positiva, necessitando de uma segunda cirurgia em 17-65% dos casos para excisão completa. A mastectomia é mais frequente no tratamento do CLI do que no CDI. Houve um decréscimo de mastectomias desde a década de 1990, com o uso de técnicas imagiológicas

com maior sensibilidade e especificidade, principalmente a ressonância mamária (RM). No entanto, é o tratamento cirúrgico escolhido em 22-52% dos casos.

A resposta do CLI à quimioterapia raramente é completa. Alguns autores sugerem que só deve ser oferecida a doentes com tumores grandes e recetores hormonais negativos, mas este é um assunto controverso. A hormonoterapia é uma área emergente de pesquisa clínica.

## 2 Carcinoma Lobular Invasor

### 2.1 Enquadramento

O CM é a neoplasia maligna mais frequente nas mulheres, com 1,67 milhões de novos casos diagnosticados por ano no mundo. O CLI é o subtipo de CM especial mais comum. O termo carcinoma "lobular" foi cunhado por Stewart e Foote na década de 1940. Estes e outros autores destacaram a associação de carcinomas lobulares com uma lesão não invasiva distinta, ou seja, carcinoma lobular in situ (CLIS), e defenderam a mastectomia mesmo para lesões CLIS puras. Na década de 1990, análises moleculares revelaram uma perda quase uniforme da molécula de adesão da célula E-caderina por mutação somática em CLI e CLIS, mas não noutros subtipos de CM. (1) Alguns patologistas usaram a coloração imuno-histoquímica para a E-caderina para distinguir o CLI do CDI. Embora pareça ser um teste razoavelmente preciso, é desnecessário na prática. (2)

### 2.2 Epidemiologia

No final do século XX o aumento da incidência do CM foi mundial, com taxas mais altas nos países ocidentalizados. No início do século XXI viu-se uma acentuada diminuição na incidência do CM em vários países (ocidentais) que apresentavam semelhantes padrões de rastreio mamográfico e diminuição do uso da THS combinada. (3)

Com a deteção precoce e avanços significativos no tratamento, as taxas de mortalidade por CM têm diminuído nos últimos 25 anos nos países desenvolvidos, ao contrário do que se passa nos países em desenvolvimento em que estas taxas têm aumentado. (3)

Em Portugal, os dados mais recentes (2010) indicam que a taxa de incidência padronizada (população europeia) anual de CM no sexo feminino seja de aproximadamente 93,2 casos por cada 100000 habitantes. (4)

Em 2008, havia cerca de 1,38 milhões de novos casos de CMI em todo o mundo. (3) O CLI é responsável por 8-14% de todos os CMI e 10-15% de todos os casos de CM. O CLI é patogénica, clínica e biologicamente único entre os CM, representando um desafio em relação ao diagnóstico e tratamento loco-regional e sistémico. A sua incidência parece estar a aumentar, provavelmente relacionada ao uso da THS combinada. (1),(5),(6)

### 2.3 Etiologia e Fatores de Risco

#### 2.3.1 Fatores Reprodutivos e Hormonas Esteroides

Os fatores de risco (FR) de CM em geral são idade avançada (>50 anos), história familiar de

cancro da mama ou do ovário (familiares em primeiro grau, principalmente se diagnosticadas antes dos 50 anos), fatores reprodutivos (idade tardia do primeiro filho, nuliparidade, idade precoce da primeira menstruação ou idade tardia da menopausa), uso de hormonas esteroides (CH e THS), história passada de cancro da mama e estilo de vida ocidentalizado (consumo regular moderado a elevado de álcool, dietas com elevados valores energéticos, sedentarismo e excesso de peso). (3)

Os que promovem preferencialmente o desenvolvimento de CLI são a idade tardia do primeiro filho, a THS ou a idade tardia da menopausa, conferindo maior risco de CLI do que CM não-lobular. (1)

A relevância das hormonas esteroides para o desenvolvimento do CLI também é documentada pela inter-relação das incidências do CLI ajustadas por idade e o *status* menopaúsico. Na faixa etária dos 50 anos, o CLI é significativamente mais comum na mulher em pré-menopausa em comparação com mulheres na pós-menopausa. (1),(7)

A evidência sugere um risco 25% maior de CM entre as utilizadoras atuais de CH e parece diminuir com a idade e o tempo após a descontinuação, retornando à média da população aproximadamente 10 anos após a cessação. (3)

Os dados obtidos a partir de estudos de caso-controlo e coorte prospetivo apoiam um risco aumentado de incidência de CM e mortalidade com o uso de THS na pós-menopausa. O aumento do risco tem sido associado positivamente ao tempo de exposição, com o maior risco observado para cancros lobulares, ductal-lobulares e tubulares mistos com recetores hormonais positivos. O risco é maior entre as mulheres que tomam THS combinada do que entre as que tomam formulações apenas com estrogénio. Logo, formulações combinadas (estrogénio e progesterona) são contraindicadas em mulheres com história prévia de CMI, CLIS ou carcinoma ductal in situ (CDIS) ou história familiar de CM. (3)

No ensaio da “Women’s Health Initiative”, a incidência de CMI foi 26% maior em mulheres aleatoriamente designadas para THS combinada do que nas designadas para placebo. (3)

Ensaio clínico de prevenção secundária em mulheres com CM demonstraram efeito protetor dos moduladores seletivos de recetor de estrogénio (SERM) e inibidores de aromatase (IA) na recorrência e no desenvolvimento de CM contralateral. O uso dos SERM em mulheres com risco aumentado de CM preveniu o CMI com recetores de estrogénio positivos. Estes dados apoiam a teoria que o estradiol e o seu recetor sejam alvos primários para redução de risco, mas não estabelecem a partir de que níveis hormonais circulantes

haja aumento de risco. (3)

### 2.3.2 História Familiar

Comparado com casos esporádicos, o CLI hereditário é raro e ocorre como um tipo de tumor secundário em doentes ou famílias com o síndrome do cancro gástrico difuso hereditário (SCGDH). A SCGDH é causada pela mutação germinativa do gene supressor de tumor CDH1, que codifica a proteína E-caderina. Estudos recentes também identificaram mutações da linha germinativa CDH1 em alguns doentes diagnosticados com CLI ou CLIS bilateral de início precoce (<50 anos), mas sem história familiar ou manifestação de cancro gástrico. Consequentemente, os critérios clínicos para recomendar o aconselhamento genético ou o sequenciamento de CDH1 podem incluir doentes com história familiar de CLI ou CLIS bilateral de início precoce. O CLI é raro noutros síndromes tumorais hereditárias, sendo responsável por <5% dos CM em portadores de mutação germinativa dos genes BRCA1 ou TP53. (1),(2),(8)

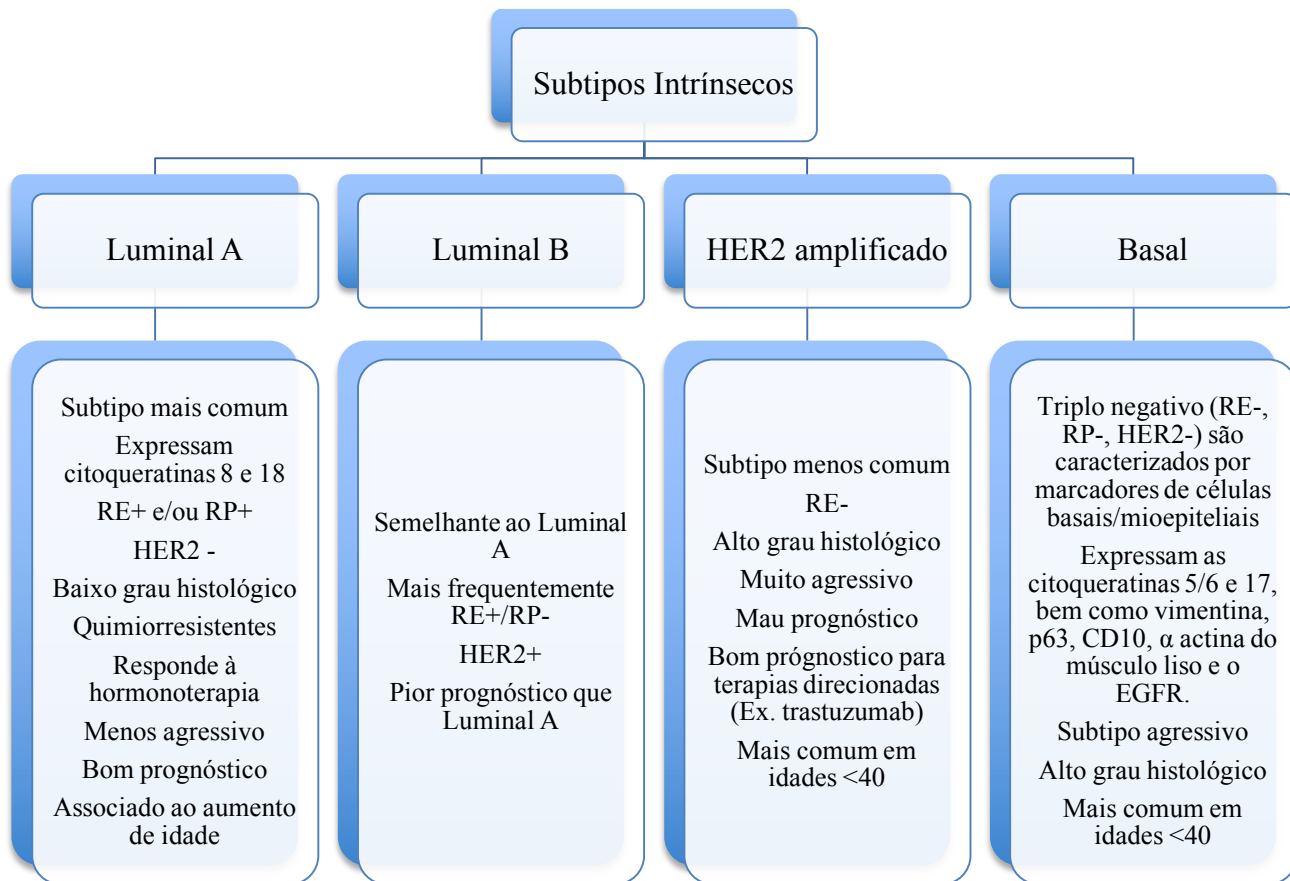
Um familiar de primeiro grau com CLI, pode sugerir um componente genético predisponente. Em consonância com isto, estudos de associação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) de amplo genoma identificaram polimorfismos genéticos associados a CLI, mas não com o CM não-lobular. Um desses polimorfismos está localizado no cromossoma 7q34 (rs11977670), mas não está claro de que forma contribui para o desenvolvimento do CLI. Em comparação com o mundo ocidental, a frequência relativa do CLI é muito menor no Médio Oriente, na África e na Ásia. Nestas regiões geográficas, o CLI representa apenas 5% dos casos do CM. Surpreendentemente, o CLI também é responsável por <5% dos CM em asiáticos e ilhas do Pacífico que vivem nos Estados Unidos da América, o que provavelmente se deve a fatores genéticos. (1)

### 2.4 Histopatologia

A compreensão atual da etiopatogenia do CM é que os CMI surgem após uma série de alterações moleculares ao nível celular. Essas alterações resultam em células epiteliais com características imortais e crescimento descontrolado. (3)

O perfil genómico demonstrou a presença de subtipos diferentes de tumores mamários com história natural e comportamento clínico distintos. O número exato de subtipos de doenças e alterações moleculares das quais esses subtipos surgem carece de explicação, mas estes geralmente alinham-se com a presença/ausência de recetor de estrogénio (RE), recetor de progesterona (RP) e recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). (3)

O “Cancer Genome Atlas Network” confirmou 4 principais subtipos de CM, com distintas aberrações genéticas e epigenéticas.



Quadro 1: Subtipos intrínsecos de CM. EGFR - recetor do fator de crescimento epidérmico.

(3)

Habitualmente, o CLI possui um número de subtipos histológicos baseados na morfologia, incluindo carcinoma lobular clássico, alveolar, sólido, misto, tubulo-lobular e pleomórfico.

(5),(6)

O CLI clássico é caracterizado por células monótonas pequenas, redondas e discoesas que crescem em filamentos lineares ("fila indiana") e formam figuras-alvo em torno de ductos preservados ou envolvidos por CLIS. O citoplasma é pálido ou eosinofílico e pode conter um pequeno vacúolo. O pleomorfismo nuclear (p.ex., tamanho nuclear, forma, hiper cromatismo, nucléolo) é baixo a moderado, as figuras mitóticas são escassas e a reação do hospedeiro varia de nenhuma a fibrose abundante. O CLI é comumente misturado com um componente in situ que pode ser de tipo lobular ou ductal de baixo grau. (5),(6)

As variantes morfológicas diferem da forma clássica, seja pelo seu padrão arquitetural de

crescimento (sólido, alveolar) ou pela sua citologia (variantes apócrinas pleomórficas, histiocitoides, células de anel de sinete). (5),(6)

A variante tubulo-lobular, descrita pela primeira vez por Fisher et al. em 1977 é caracterizada por uma citologia clássica e a associação de pequenos túbulos redondos misturados com “filas” e um padrão difuso e targetóide de infiltração. (5),(6)

A variante pleomórfica (CLIP), descrita por Dixon et al. em 1982, caracteriza-se por células tumorais com citoplasma eosinofílico abundante, finamente granular, pleomorfismo nuclear aumentado (grandes núcleos vesiculares, nucléolos proeminentes) e/ou aumento da contagem mitótica com arquitetura clássica ou trabecular ou mista. Acredita-se que corresponda a um subtipo mais agressivo e com uma maior frequência de amplificação do gene HER2. (5),(6)

Cerca de 70-95% dos carcinomas lobulares tem RE-positivo, uma taxa superior aos do CDI. O CLIP será aquele onde esta expressão é menor. (6)

A classificação do CLI varia de grau I-III, com grau I para o tipo clássico e grau II ou III para o CLIP. (6)

## 2.5 Características Clínicas

O CLI está associado a maior idade aquando do diagnóstico, maior estágio pT (estádio patológico do tumor), maior percentagem de casos multifocais, multicêntricos e bilaterais, menor grau histológico, maior taxa de positividade do RE/RP (> 95% de casos em séries recentes), menor taxa de positividade do HER2 (<5% dos casos em séries recentes) e baixa proliferação de células tumorais. Algumas dessas associações persistem em séries de casos emparelhados por *status* de recetores hormonais, grau histológico, estágio pT ou idade. No entanto, foram relatadas diferenças na distribuição etária entre a variante clássica e as outras variantes. Doentes com CLI clássico tendem a ser mais jovens do que aquelas com outras variantes de CLI. (1),(6)

## 2.6 Abordagem Diagnóstica

A abordagem diagnóstica assenta em 3 pontos fundamentais, história clínica e exame físico, imagiologia e biopsia. A combinação de mamografia, exame clínico e RM é mais sensível do que qualquer outro teste individual ou combinação de testes para o diagnóstico de CM, no entanto a biopsia é o *gold-standard*. (3)

O CLI é bastante difícil de detetar e mais difícil ainda determinar com precisão a sua

extensão. A estimativa precisa da extensão é essencial para determinar a elegibilidade ou não para CC. Nestes casos, o objetivo é realizar uma ressecção com margens negativas e, assim, minimizar o risco de recidiva (RR) local do tumor. (5)

#### 2.6.1 História clínica e exame físico

A história clínica, muitas vezes, resume-se a queixas inespecíficas de alteração da mama, apenas numa pequena percentagem dos casos surge como um nódulo, tal como o CDI.

Tal como descrito anteriormente, o CLI tem um padrão de crescimento difuso que invade o estroma sem provocar resposta inflamatória significativa. Tipicamente caracterizado por um início insidioso com lesões frequentemente pouco circunscritas e, muitas vezes, difíceis de palpar. Esta dificuldade de perceção ao exame físico conduz com alguma frequência ao diagnóstico da doença já em estádios avançados. Ao contrário da forma de apresentação de outros CM, nomeadamente o CDI, que se podem apresentar sob a forma de um nódulo palpável, de consistência dura, contornos irregulares, fixo à pele e/ou músculo, ou alteração de um nódulo ou do contorno mamário, pele repuxada, inversão mamilar, vasos dilatados, ulceração, doença de Paget, edema ou pele em casca de laranja. (3),(5)

#### 2.6.2 Imagiologia

##### 2.6.2.1 Mamografia

Em Portugal, o rastreio do cancro da mama inclui mulheres assintomáticas, com idade compreendida entre 50-69 anos. O método de rastreio é a mamografia e está indicada a cada dois anos. Neste grupo etário, a ecografia mamária pode ser útil como complemento da mamografia de rastreio nas mulheres com densidade mamária elevada ou prótese mamária. (9)

O CLI tem baixa probabilidade de produzir microcalcificações, o que pode explicar o facto destes tumores frequentemente não serem visíveis na mamografia. Estas lesões também tendem a aparecer como assimetrias vagas ou distorções arquiteturais, e muitas vezes não formam massas definidas. Dadas as características do CLI o rastreio é claramente insuficiente para esta patologia, o que nos coloca um sério problema. (5)

A distorção da arquitetura mamária (áreas de convergência e retração dos bordos da glândula) é um aspeto clássico de apresentação do CLI (apresenta-se em 16-20% dos casos), sendo a principal causa maligna destas alterações mamográficas. Se a distorção for visível em ambas as incidências, o diagnóstico é feito por biopsia, sendo por vezes necessária a biopsia cirúrgica. Ocasionalmente, a distorção é visível apenas numa



incidência, tornando o diagnóstico mais difícil. Se a distorção for confirmada numa incidência crânio-caudal e a ecografia for negativa, a RM é necessária para confirmar a distorção real e fornecer um diagnóstico. (10)

A extensão do CLI é frequentemente subestimado na mamografia, provavelmente devido a uma combinação de menor densidade radiográfica do tumor e padrão de crescimento. (11)

#### 2.6.2.2 Ecografia

As distorções do tecido mamário nem sempre têm representação ecográfica, quando se deteta, essa distorção é pouco circunscrita sem uma massa sólida clara. A ecografia torna-se uma técnica pouco precisa e desadequada para diagnosticar CLI. (10),(11)

#### 2.6.2.3 Ressonância Mamária

A RM da mama tem sido referida por ter maior sensibilidade para detecção e caracterização do CLI. Uma revisão de estudos que utilizaram a RM, relatou que esta teve uma sensibilidade de 93,3% na detecção de CLI (comparável às taxas de detecção de CDI), detetou lesões ipsilaterais em 32%, lesões contralaterais (7%) e alterou o tratamento cirúrgico em 28,3% dos casos. Embora a literatura relate que a avaliação por RM de doentes com CLI deteta focos tumorais adicionais e mais doença contralateral do que a imagem padrão com mamografia e ecografia, ainda restam dúvidas quanto ao impacto da RM nos desfechos oncológicos. (5),(12)

Uma meta-análise sobre o efeito da RM pré-operatória nos resultados cirúrgicos, mostra que, para todos os subtipos de CM, este exame aumenta as taxas de mastectomia, reduz as taxas de cirurgia de alargamento de margens no CLI, mas, foi sobretudo à custa do aumento de mastectomias totais. (5)

Outra meta-análise reviu a RM pré-operatória e a recorrência do CM, concluindo que a RM não reduziu o RR local ou à distância. Ao realizar a análise univariada, não houve associação entre histologia do tumor, RM pré-operatória e RR. (5)

O papel da RM na melhoria da sobrevivência global (SG), diminuindo as taxas de reexcisão e custo-eficácia ainda não foi comprovado na abordagem do CLI. Apesar disso, alguns autores defendem o uso da RM pré-operatória de rotina em todos os doentes com CLI. As mesmas características biológicas que tornam o CLI difícil de detetar clínica ou mamograficamente podem dificultar a detecção de metástases ganglionares axilares. Os gânglios linfáticos podem permanecer não palpáveis mesmo quando extensamente envolvidos, e as células tumorais metastáticas podem mimetizar histiócitos ou outros tipos de

células benignas. (5)

### 2.6.3 Biopsia

As biopsias podem ser por agulha ou cirúrgicas. Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) aspira uma pequena quantidade de tecido da área suspeita, se a biopsia for com agulha grossa (core-biopsia) retira uma quantidade superior de tecido. A core-biopsia pode ainda ser assistida por vácuo, o que permite inserir uma pequena sonda oca, recolhendo muito mais tecido que uma core-biopsia *standard*. No caso de não se conseguir palpar o nódulo há necessidade de guiar as biopsias por ecografia, ressonância mamária ou estereotaxia (mapeamento computadorizado da mama usando uma mamografia de duas incidências). A biopsia cirúrgica pode ser incisional (parcial) ou excisional (total com ou sem margem de tecido normal).

A biopsia guiada por técnica de imagem é *gold-standard* para o diagnóstico de CLI. Este é um método para obter tecido mamário não cirúrgico e pode eliminar a necessidade de cirurgias adicionais. (3)

Cada um dos tipos de biopsia tem os seus prós e contras, a escolha vai depender de alguns fatores como baixa/alta suspeita de malignidade, tamanho e localização do nódulo, quantos nódulos são necessários biopsar e a preferência pessoal do médico.

### 2.6.4 Estadiamento

O estadiamento clínico é indispensável para a decisão do protocolo de tratamento. Para o estadiamento clínico além dos exames já efetuados para se chegar ao diagnóstico de CLI, deve-se solicitar também hemograma completo e painel metabólico completo (proteínas, eletrólitos, função renal, função hepática e glicose). Exames adicionais devem ser solicitados, mas dirigidos pela sintomatologia. (13)

- Cintigrafia se fosfatase alcalina elevada ou dor óssea;
- Tomografia axial computadorizada (TAC)/ressonância magnética nuclear (RMN) abdominal e/ou pélvica com contraste se fosfatase alcalina elevada, testes de função hepática anormais, sintomas abdominais e/ou exame físico abdominal/pélvico anormal;
- TAC tóraco com contraste se sintomas pulmonares. (13)

Para consulta mais detalhada consultar anexo 1 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer)

## 2.7 Abordagem Terapêutica

### 2.7.1 Tratamento Cirúrgico

#### 2.7.1.1 Cirurgia conservadora da mama

Durante décadas, o CLI foi contraindicação para a CC, devido à sua multifocalidade e padrão difuso de disseminação. No entanto, estudos relataram que as lesões multicêntricas não foram significativamente mais frequentes no CLI e os resultados a longo prazo provaram que com cirurgia e radioterapia adequada, o controlo local é semelhante ao do CDI. Os doentes que participaram em ensaios da “European Organisation for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) tiveram uma taxa de recidiva (TR) locorregional após a CC de 10% aos 10 anos, independente da histologia, quer no subgrupo de doentes pós-CC, seguida de radioterapia total da mama de 50 Gy em 25 frações, quer no subgrupo de doentes que após a mesma terapia tiveram uma dose de reforço de 16 Gy em 8 frações. Van den Broek e cols. realizaram um estudo de base populacional, incluindo 416 doentes com CLI, tendo encontrado margens de resseção (MR) positivas em 29% das resseções primárias e 17% em reexcisões subsequentes. A TR local aos 5 e 8 anos foi de 3,5% e 6,4%, respetivamente. Em nenhum dos doentes estudados, fatores relacionados ao tumor ou ao tratamento, (incluindo MR positivas) tiveram uma influência significativa na TR. Em contraste com o estudo de Van den Broek, MR negativas, idade >50 anos, CM contralateral e terapêutica sistémica adjuvante foram fatores prognósticos positivos independentes para o controlo local. Ao reagrupar as doentes pela idade e MR, apenas a combinação de idade jovem e MR positivas mostrou um valor prognóstico negativo. (11)

Portanto, na maioria das vezes, a CC pode ser escolhida para o estágio inicial da CLI, mesmo quando as MR são positivas. Isso pode ser explicado pela maior radiosensibilidade do CLI em comparação com o CDI. Os dados que sustentam isso são provenientes de antigas séries de doentes com CM tratadas apenas com radioterapia, conforme relatado por Van Limbergen et al. em 221 doentes com CM T1-3N0-1 após um *follow-up* de 15,5 anos. A taxa de controlo local foi de 100% em 5 anos em 17 doentes com CLI, em comparação com 80,4% em 183 doentes com CDI. Como os focos tumorais multicêntricos são mais comuns no CLI, a quantidade de focos tumorais microscópicos deixados para trás após a excisão cirúrgica pode ser maior. O RR local esperada é maior, mas pode ser contrabalançada pela maior radiosensibilidade. Por essa razão, é polémico aconselhar a reexcisão ou a mastectomia apenas com base no envolvimento microscópico das MR cirúrgicas. (11)

O estadiamento pré-operatório tradicional é realizado por exame clínico e radiológico, mas

este pode subestimar a extensão da doença no CLI. O consenso da “Society of Surgical Oncology” e da “American Society for Radiation Oncology” afirma que “*no ink on tumor*” é o padrão para uma margem adequada no CMI. Quando olhamos especificamente para o CLI, não encontramos nenhuma evidência de que uma margem negativa mais ampla conferisse qualquer benefício, por isso “*no ink on tumor*” é a margem padrão para o CLI também. Assim, o tratamento cirúrgico do CLI segue os mesmos princípios do CDI, que é a ressecção completa da lesão com margens negativas. (5)

#### 2.7.1.2 Mastectomia

A mastectomia é muitas vezes necessária ou selecionada (22-52%) para tratamento cirúrgico de doentes com CLI. É mais frequente no tratamento cirúrgico de CLI do que de CM em geral. A frequência de cirurgias radicais diminuiu desde a década de 1990, o que está relacionado com a melhoria das técnicas de imagem, especialmente a RM, porque tem permitido o diagnóstico mais precoce. (1)

O RR loco-regional é substancialmente maior após a cirurgia isolada, como demonstrado pelas análises conjuntas dos estudos da EORTC que compararam a mastectomia radical modificada com CC em doentes com tumores até 5 cm, dos quais 38% tinham envolvimento ganglionar axilar. Assim, há indicação para irradiação da mama interna e da parede torácica, após a mastectomia radical modificada. A TR local após mastectomia foi de 18% aos 10 anos em doentes com CLI, em comparação com 6% para doentes com CM de outra histologia. Apesar da introdução da RM ter conduzido ao aumento do número de mastectomias radicais, vários autores apelam a que seja seguido um protocolo rigoroso para selecionar doentes para a CC. Num estudo de base populacional, apresentado por De Zeeuw et al., incluindo todas as doentes nos estádios I e II, mostrou que, apenas 38% doentes com CLI foram submetidas a CC em comparação com 53% para CM de outra histologia, o que poderia ser explicado por uma taxa de conversão para mastectomia mais alta em doentes com CLI (41% *versus* 20%). Estudos prospetivos sobre radioterapia pós-mastectomia para CLI não relataram, mas com base nos resultados acima mencionados, podemos deduzir que, o RR locoregional após mastectomia isolada pode ser maior no CLI do que no CM de outra histologia e no mesmo estágio tumoral. Portanto, a radioterapia pós-mastectomia também deve ser considerada mesmo para doentes com CLI em estágio inicial, especialmente na presença de outros FR, incluindo alto grau, idade jovem, invasão vascular e ganglionar. (11)

## 2.7.2 Tratamentos Adjuvantes e Neoadjuvantes

Os ensaios de tratamentos adjuvantes para CM têm, habitualmente, doentes agrupados de acordo com características clínicas (idade, *status* menopáusico), estágio da doença (tamanho do tumor, positividade nos gânglios linfáticos), e pelo *status* do recetor (RE, HER2). Poucos estudos separaram os doentes de acordo com o subtipo histológico. *Guidelines* para o tratamento não diferenciam em subtipos histológicos de CLI ou CDI. (5)

### 2.7.2.1 Radioterapia

A radioterapia pode ser interna (braquiterapia) em que se tenta irradiar a local tumoral, ou externa, abrangendo toda a mama.

#### 2.7.2.1.1 Radioterapia Interna

No estudo do Christie Hospital, a TR local para doentes tratados com CC e braquiterapia para o CLI foi alta (43%). No entanto, muitos dos doentes tratados neste estudo não eram candidatos aceitáveis para CC. Por outro lado, em séries mais contemporâneas, com apenas braquiterapia para o leito do tumor primário verificou-se controlo local adequado em doentes com CLI. Entre os 274 doentes inscritos no estudo de irradiação parcial da mama (IPM) germano-austríaco, 45 doentes (16%) tinham CLI, não se verificando uma diferença significativa na TR local aos 5 anos destes doentes em comparação com CM doutras histologias. Com base nestes dados, pode-se concluir que a presença de CLI não deve influenciar as decisões referentes à terapia local, e doentes com mais de 50 anos, com CLI <3 cm, podem receber braquiterapia após CC com MR negativas. (11)

A radioterapia adjuvante pós-CC e em populações selecionadas pós-mastectomia pode reduzir o RR loco-regional e de morte por CM. Existem poucos ensaios prospetivos que analisem especificamente os resultados do CLI com ou sem radioterapia. A informação existente é o resultado de estudos combinados, nos quais o CDI é o tipo predominante de cancro. O CLI pode, no entanto, ser um indicador para a radioterapia adjuvante pós-mastectomia. As TR local após apenas mastectomia podem ser maiores para CLI *versus* CDI. Séries retrospectivas de CC seguidas por radioterapia adjuvante, relataram MR positivas mais frequentes no CLI (17% numa série), no entanto, o RR local aos 5 anos foi de 3,5% e a MR positiva não teve influência sobre o RR local. Isto levou os autores a concluir que a CC seguida de radioterapia adjuvante em doentes com CLI oferece um RR baixo. Uma outra série retrospectiva de radioterapia pós-mastectomia em doentes com CLI demonstra evidência adicional de controlo local excelente com terapia de bi-modalidade. Na série de

Diepenmaat et al. as TR local aos 5 anos foram de 2,1% para doentes submetidos a radioterapia pós-mastectomia *versus* 8,7% que fizeram apenas mastectomia. Os doentes que receberam radioterapia pós-mastectomia tinham mais frequentemente tumores maiores, invasão ganglionar e invasão da margem tumoral e necessitando de terapia adjuvante sistémica. O RR local não foi, no entanto, associado a nenhum dos fatores acima, apenas à presença/ausência de radioterapia, levando os autores a concluir que a radioterapia pós-mastectomia reduz o RR, apesar de características tumorais menos favoráveis. (5)

A radioterapia adjuvante é, portanto, oferecida a todas as doentes que se submeteram a CC e às pacientes que se submeteram a mastectomia e que possuíam fatores de risco como alto grau, idade jovem, invasão vascular e ganglionar.

#### 2.7.2.2 Quimioterapia

A avaliação da resposta do CLI à quimioterapia tem sido objeto de numerosos estudos. A quimioterapia pode ser neoadjuvante ou adjuvante. A quimioterapia neoadjuvante raramente atinge resposta patológica completa neste tipo histológico.

O CLI clássico é considerado relativamente resistente aos agentes quimioterápicos convencionais. A quimioterapia só deve ser oferecida a doentes com a rara constelação de um CLI RE/RP-negativo, e um alto estágio clínico do tumor (cT). (1)

A quimioterapia neoadjuvante oferece a oportunidade única de avaliar as respostas individuais do tumor a agentes quimioterápicos específicos. A resposta patológica completa (pCR) é uma medida de resultado associada à melhoria da sobrevivência em subtipos específicos. No entanto, a associação entre o CLI, pCR e sobrevivência parece mais fraca do que para outros subtipos biológicos mais agressivos. Num estudo prospetivo incluindo mais de 9000 doentes que receberam quimioterapia com uma antraciclina e um taxano, em 1051 deles com histologia de CLI, verificou-se uma taxa global da pCR para o CLI de 6,2% (17,4% no CDI). Dentro do grupo com CLI, a pCR não predizia melhores desfechos (sobrevivência livre de doença, sobrevivência livre de doença loco-regional e SG). Isso levou os autores a concluírem que os doentes com CLI tinham uma probabilidade mais baixa de obter pCR, mas isso não predizia pior prognóstico. (5)

Dadas as baixas taxas de pCR e altas taxas de RE-positivo, alguns autores sugerem não usar a quimioterapia no CLI clássico, em vez disso, limitar o tratamento sistémico à hormonoterapia nas configurações neoadjuvante e adjuvante. Concluindo que a

quimioterapia só deve ser oferecida a doentes com CLI com recetores hormonais negativos.  
(5)

No caso do CLI locorregionalmente avançado, a quimioterapia primária pode ser escolhida para tumores de alto grau (principalmente pleomórficos). (11)

Para consulta mais detalhada dos protocolos de quimioterapia consultar anexo 1 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer)

### 2.7.2.3 Hormonoterapia

A avaliação da resposta do CLI à hormonoterapia é um campo emergente de pesquisa clínica. A hormonoterapia não induz a morte extensa de células tumorais nos CM RE-positivos. Em vez disso, o grau de supressão da proliferação em amostras de resseção *versus* biópsias pré-terapêuticas serve como um sistema de leitura *in vivo* para avaliar se o crescimento tumoral depende do RE. A supressão da proliferação pode, portanto, guiar a escolha da terapia adjuvante e pode ajudar a evitar o tratamento quimioterápico desnecessário. Curiosamente, dados de modelos pré-clínicos de células tumorais sugerem que uma indução paradoxal da proliferação celular é uma resposta adversa específica do CLI ao tamoxifeno. Isto parece contradizer a experiência clínica com o tamoxifeno para terapia endócrina adjuvante ou paliativa em doentes pré-menopáusicas com CM. No entanto, estudos clínicos indicaram que, em doentes com CLI na pós-menopausa, a terapia adjuvante com IA alcança maior benefício do que o tamoxifeno. Por outras palavras, o efeito positivo do tamoxifeno adjuvante no desfecho do doente pode ser menos pronunciado no CLI em comparação ao CM RE-positivo de nenhum tipo especial RE-positivo. Em consequência, o “German Working Group for Gynecological Oncology” atualmente favorece terapêutica adjuvante com IA em detrimento de estratégias de tratamento com tamoxifeno para doentes na pós-menopausa com CLI. A análise das amostras de tumor obtidas antes e depois da hormonoterapia oferece uma oportunidade única para avaliar diretamente uma potencial resposta diferencial dos subtipos de tumor a vários agentes endócrinos. Até agora, o perfil de expressão genética de um número muito limitado de CLI analisados antes e após o tratamento neoadjuvante com letrozol em doentes na pós-menopausa, não suporta uma resposta celular diferencial à hormonoterapia. (1)

Numa série de 61 doentes na pós-menopausa com CLI RE-positivo que não eram elegíveis para CC, a terapia neoadjuvante com letrozol permitiu uma resposta clínica ou doença estável em 95% dos doentes aos 3 meses. 24 dos 61 doentes (39%) foram submetidos a cirurgia com sucesso aos 3 meses. Esta terapia produziu uma redução média no volume do

tumor, aos 3 meses, de 66% e uma taxa de sucesso de 80%. Outros 17 (28%) doentes foram submetidos à cirurgia em 12 meses, e nenhuma destas doentes recidivou local ou distalmente num *follow-up* mediano de 3,6 anos. O papel da resposta endócrina e da resistência endócrina no CLI tem sido alvo de investigação ativa. (5)

Há razões para especular que os doentes com CLI podem beneficiar muito da hormonoterapia adjuvante, uma vez que a esmagadora maioria dos tumores de CLI expressa RE. Com base nessas observações, a maioria dos doentes com CLI deve ser tratada com IA ou tamoxifeno, e seria previsível que obtivessem resultados muito favoráveis em comparação com os doentes com CM como um todo. No entanto, a eficácia real da hormonoterapia adjuvante para doentes com CLI permanece incerta. Dada a falta de informações de ensaios clínicos prospetivos de doentes com CLI, e a falta de modelos laboratoriais extensivamente caracterizados para o CLI, a pesquisa sobre mecanismos de resposta endócrina e resistência nesses tumores tem sido difícil. No entanto, pelo menos 5 anos de hormonoterapia adjuvante após excisão cirúrgica do CM inicial é padrão de tratamento para tumores que expressam recetores hormonais. Dados recentemente publicados sugerem que a duração mais longa da hormonoterapia adjuvante pode ser benéfica e muitos oncologistas adotaram esta prática. Novamente, os testes de duração mais longa *versus* duração mais curta da hormonoterapia não estratificaram nem analisaram os resultados em relação ao subtipo histológico do CM. Comparado ao CDI, o CLI pode ter um prognóstico inicial melhor, mas parece haver um cruzamento após 5 anos, pois o CLI comumente recidiva tardiamente. Isso sugere que a hormonoterapia de longa duração pode ter um benefício particular para o CLI. Para melhor individualização da hormonoterapia, são necessários preditores mais precisos de recidiva tardia da doença. Os fatores clínicos que predizem ocorrência de recidiva tardia são semelhantes aos que predizem recidiva em qualquer momento; status ganglionar e tamanho do tumor. Os tumores de baixo grau tumoral e altos níveis de RE-positivo também podem ter resultados mais favoráveis a longo prazo. (5),(11)

#### 2.7.2.4 Testes Preditivos e Risco de Recidiva

Ainda, para tentar quantificar o RR tardia, trabalhos recentes exploraram o benefício dos testes atualmente disponíveis para responder a esta questão. Testes preditivos, como o Oncotype Dx, são validados na previsão do RR aos 10 anos e na ajuda nas decisões de tratamento de quimioterapia. No entanto, Oncotype Dx não responde à pergunta sobre quem pode beneficiar da hormonoterapia de longa duração. O PAM50 ROR é outro teste genético,



este pode identificar subtipos de CM intrínsecos e gerar um RR, identificando doentes com CM luminal B, que apresentam um RR maior do que as doentes com CM luminal A. Um RR baixo dá um risco de metástase aos 10 anos <3,5%. Num ensaio alternativo, o “Breast Cancer Index” (BCI) foi comparado a outros testes para prever recidiva à distância. Neste ensaio, o BCI foi mais preciso na previsão de doentes com alto RR tardia à distância do que os índices comparativos. Não foi testado, se este pode ser usado para determinar as decisões de tratamento e, por sua vez, melhorar o resultado para doentes com alto risco de recaída tardia. O EndoPredict, um teste multigénico que combina índice de proliferação e genes de sinalização de estrogénio, também demonstrou fornecer informações prognósticas em metástases tardias à distância em doentes com CM RE-positivo e HER2-positivo. Nenhum dos ensaios acima mencionados utiliza o subtipo histológico como preditor de recidiva. Dada a classificação patológica tradicional de CLI como RE-positivo, seria intuitivo classificar o carcinoma lobular como subtipo molecular luminal A ou B. De fato, séries retrospectivas mostraram que, na maioria das vezes, o CLI é classificado como luminal A ou B com uma divisão relativamente uniforme entre os dois subtipos luminais. Com os avanços recentes, pode ser que o perfil molecular e a análise genética substituam a histologia como um preditor de risco. No entanto, na clínica, com a disponibilidade limitada de tais testes de previsão, o reconhecimento da histologia lobular e suas implicações continuarão a ser importantes. (5),(11)

#### 2.7.2.5 Possibilidades Futuras

A pesquisa em biologia celular pode descobrir novas opções para o tratamento direcionado do CLI. Particularmente promissor é o conceito de letalidade sintética. Dois genes são letais sintéticos se a inativação de qualquer um sozinho for tolerada, mas a perda simultânea de ambos os genes induz a morte de células tumorais. Num estudo *proof-of-principle*, Guilford e colaboradores mostraram recentemente que a letalidade sintética poderia ser explorada para o tratamento do CLI. Eles identificaram com sucesso alvos de letalidade sintética em células cancerígenas do CM deficientes em CDH1. De acordo com este estudo, a falta de E-caderina cria vulnerabilidade contra a inibição farmacológica de certos recetores acoplados à proteína G. Assim, a falta de expressão da E-caderina poderia evoluir dum marcador imunohistoquímico que apoia a subtipagem histológica, para um alvo farmacológico. (1)

## 2.8 Prognóstico

### 2.8.1 Prognóstico por subtipo de CLI

Num estudo de Iorfida et al. foram incluídas doentes com diagnóstico inicial de CM entre 1994 e 2005, das quais 981 casos eram CLI puro (55,8%, 14,9% e 14,8% como variantes clássicas, sólidas e mistas não clássicas - incluindo as pleomórficas - respetivamente). Este estudo concluiu que as doentes com CLI clássico apresentam maior sobrevivência livre de doença do que as doentes com CLI não-clássico e a SG foi pior para as doentes com a variante sólida e as não clássicas mistas, ou seja, doentes com CLI clássico têm melhor prognóstico em comparação com doentes com CLI de outras variantes. (5)

Entre os 860 casos de CLI estudados por Moeller Talman et al., 83% dos casos eram CLI clássicos, enquanto os casos de CLI não clássicos eram pleomórficos (34%), sólidos (17%), tubulo-lobulares (10%), alveolar (6%), celular em anel de sinete (3%) ou mistos (28%). (5)

Em ambos os estudos referidos anteriormente, 90 e 10 carcinomas eram tubulares puros e 17 e 19 carcinomas eram tubulo-lobulares respetivamente, e apesar do subtipo tubulo-lobular se mostrar frequentemente mais multifocal e associado a envolvimento ganglionar do que o carcinoma tubular tem geralmente excelente prognóstico. Num estudo de du Toit et al. a taxa de sobrevivência aos 12 anos foi de 100% para 23 casos do subtipo tubulo-lobular, melhor do que para todas as outras variantes de CLI. Geralmente é grau I devido à sua diferenciação tubular característica. (5)

Um pior prognóstico para o CLIP tem sido relatado em vários estudos. Caracteriza-se por um padrão de distribuição difusa disposto em linhas únicas semelhantes ao CLI clássico, mas as células demonstram maiores quantidades de atipias e pleomorfismos nucleares. O CLIP geralmente afeta mulheres na pós-menopausa e é geralmente RE-negativo e E-caderina negativo. No entanto, devido às suas características citológicas de maior grau, o CLIP tende a ser mais agressivo com a presença de invasão linfovascular e um estágio mais avançado na apresentação. O HER2 está amplificado até 30% dos casos. O CLIP partilha as mesmas dificuldades radiológicas do CLI clássico. As características biológicas mais agressivas são responsáveis pelo pior prognóstico geral deste subtipo em comparação com o CLI clássico. (5)

Além dos subtipos histológicos, alguns estudos examinaram os subtipos moleculares do CLI. O uso de assinaturas genómicas para auxiliar as decisões de tratamento sistémico é apoiado na era atual do perfil de expressão génica do CM. No entanto, é importante observar que a

maioria das correlações entre assinaturas moleculares e desfecho do doente foi baseada em estudos realizados no CDI, e raramente no CLI. As células tumorais do CLI expressam RE de 85% a mais de 96% dos casos, dependendo do valor de corte escolhido. Considerando que 25% dos CDI amplificam o oncogene HER2, apenas 5-14% dos CLI são clinicamente positivos para HER2; a maioria dos CLI HER2-positivos representam o CLIP. Weigelt et al. num estudo de 20 casos de CLI (11 clássicos, 9 CLIP) constataram que 65% eram luminal A (13/20; 8/11 clássico, 5/9 pleomórfico), 10% luminal B (2/20, 1 clássico, 1 pleomórfico). No estudo, Iorfida et al. constataram que 48,5% dos casos de CLI com 981 RE e/ou RP positivo (luminal) foram classificados como luminal B com base em alta proliferação ou amplificação do HER2. A taxa de casos luminal B foi de 35,9% dentro do subgrupo CLI clássico e 64,1% dentro do subgrupo não clássico misto (que incluiu os casos de CLIP). (5)

### 2.8.2 Prognóstico comparado ao CDI

As doentes com CLI são mais propensas a apresentar tumores mais avançados, tanto no estágio T quanto no N, o que, por si só, poderia indicar um pior prognóstico. No entanto, possuem características vantajosas adicionais mais frequentemente observadas no CLI, são habitualmente RE-positivo e têm menor grau histológico. No geral, o prognóstico inicial para o CLI, em comparação com CDI de estágio similar, é mais favorável. O prognóstico aos 5 anos também é melhor, pois o CLI tende a ter melhor SG e livre de doença do que o CDI. Numa comparação feita por Wasif, verificou-se que a histologia lobular tem melhor prognóstico e este é mais evidenciado com o aumento do estágio. Numa análise de sobrevivência livre de doença aos 5 anos, por estágio, verificou-se que na doença em estágio inicial (T1N0) as taxas de sobrevivência foram de 98% (CLI) *versus* 96% (CDI) e na doença em estágio avançado (T3N1), as taxas de sobrevivência livre de doença foram de 72% (CLI) *versus* 56% (CDI). No entanto, enquanto os dados de *follow-up* aos 5 anos mostram melhores resultados para o CLI, o *follow-up* a longo prazo pode mostrar o contrário. Numa análise combinada de 15 estudos clínicos, houve uma vantagem precoce significativa para o CLI em relação ao CDI tanto na SG como na sobrevivência livre de doença, mas em 6-10 anos de *follow-up*, esta tendência reverteu-se, verificando-se uma vantagem significativa da sobrevivência na coorte do CDI. Estas tendências observadas refletem o caráter mais indolente, mas não sem risco significativo de disseminação à distância do CLI, e talvez ressaltem deficiências na abordagem atual do CLI. (5)

O CLI em geral tem maior probabilidade de metastizar para o trato gastrointestinal, peritoneu, ovário e pele e menos propensão a espalhar-se para os pulmões como sucede

com o CDI. O CLI metastizado envolve ossos com a mesma frequência que o CDI, refletindo a interação complexa, mas ainda não definida completamente, entre metástases ósseas e ambiente endócrino. Para as diferenças relatadas no padrão metastático entre o CLI e o CDI foram colocadas hipóteses de se tratar da consequência de um tamanho ou forma celular com propriedades físicas que favorecem certas áreas com microanatomia mais propícia a parar ou aprisionar esse tipo de células. Alternativamente, o microambiente do ovário ou peritoneu pode fornecer fatores de crescimento e sobrevivência que favorecem as células do CLI em detrimento das do CDI. As diferenças moleculares ou biológicas adicionais podem explicar esse padrão peculiar de metastização. Uma vez metastizado, o prognóstico é semelhante ao CDI, talvez refletindo o comportamento biológico mais indolente, mas menor resposta às terapias não endócrinas sistêmicas. (5)

### 3 Conclusão

Conforme demonstrado neste trabalho de revisão o CLI é uma doença distinta do CDI, exigindo uma atenção especial e uma abordagem diagnóstica e terapêutica específica.

O CLI apresenta um desafio na otimização da abordagem local e sistêmica. Desde o diagnóstico clínico e radiológico, que de um modo geral é mais difícil, um tratamento cirúrgico adequado, com obtenção de margens livres de tumor, sem comprometer os resultados estéticos e fornecer terapia adjuvante útil e apropriada, há muitas facetas exclusivas na abordagem de um paciente com CLI. Reconhecer essas diferenças em relação ao CDI é o primeiro passo para otimizar o resultado da paciente.

A mamografia é o exame radiológico em que assentam os programas de rastreio da mama, no entanto, a sua sensibilidade para o CLI é inferior ao mostrado para o CDI. É fundamental que os Radiologistas estejam especialmente atentos aos padrões de apresentação nesse exame e que em caso de suspeição complementem a sua observação com a realização da RM, que tem alta sensibilidade (93,3%) na detecção do CLI. Além disso, este exame parece ser particularmente útil, devido ao seu valor preditivo negativo, na exclusão de doença multifocal.

A abordagem terapêutica depende das características clínicas, do estágio da doença e do *status* do RE e HER2. A cirurgia conservadora da mama, com excisão da lesão com margens negativas, é possível sobretudo no diagnóstico precoce ou após quimioterapia neoadjuvante. Ainda assim muitas mulheres são mastectomizadas face a diagnósticos tardios associados às suas características clínicas e radiológicas menos evidentes comparativamente ao CDI. As TR locais relatadas são significativas e a radioterapia adjuvante parece diminuir o RR sendo, portanto, uma parte importante da abordagem terapêutica.

A quimioterapia neoadjuvante raramente atinge resposta patológica completa no CLI. O CLI clássico é considerado relativamente resistente aos agentes quimioterápicos convencionais, portanto esta terapêutica só deve ser oferecida a doentes com a rara constelação de um CLI RE/RP-negativo, e um alto estágio clínico do tumor. No caso do CLI locorregionalmente avançado, a quimioterapia primária pode ser escolhida para tumores de alto grau (principalmente pleomórficos). A doentes com CLIP deve ser oferecido o mesmo tratamento que ao CDI, sendo que estas duas entidades apresentam algumas semelhanças (maior frequência de HER2-positivo e menos expressão de RE-positivo).

A hormonoterapia adjuvante (por 5 anos) após excisão cirúrgica da lesão é padrão de

tratamento para tumores que expressam recetores hormonais como o caso da maior parte dos CLI. O CLI comumente recidiva tardiamente, logo esperar-se-á que o prolongamento por mais de 5 anos desta terapêutica adjuvante confira benefícios particulares para o CLI no que diz respeito às TR. Em doentes com CLI RE-positivo na pós-menopausa que não sejam elegíveis para CC, deve ser tentada a terapia com IA (p.ex., letrozol). Esta terapia apresentou boas percentagens de diminuição do volume tumoral (66% em 3 meses), o que permitiu serem submetidas a cirurgia à *posteriori*. Embora a eficácia da hormonoterapia com IA seja incerta, parece ser uma possibilidade muito promissora, porque a maioria dos CLI são RE-positivo. Um aspeto a ter em conta é que o CLI pode tornar-se progressivamente resistente a esta terapêutica o que poderá colocar problemas a longo prazo.

Apesar das doentes com CLI, habitualmente, exibirem tumores mais avançados aquando do diagnóstico, este carcinoma apresenta características vantajosas adicionais, sendo geralmente RE-positivo e de menor grau histológico. O prognóstico inicial para o CLI, em comparação com CDI de estágio similar, é mais favorável, e aos 5 anos também é melhor, pois o CLI tende a ter melhor SG e livre de doença do que o CDI. No entanto, o *follow-up* a longo prazo pode mostrar o contrário, devido ao seu carácter mais indolente e ao risco significativo de disseminação à distância. O que nos alerta para deficiências na abordagem atual do CLI, logo o protocolo de vigilância tem de ser ligeiramente diferente.

São necessários mais estudos sobre este tema para que se atinjam conclusões mais claras e fundamentadas. Pesquisas futuras devem-se focar em tipos específicos de CLI, como o pleomórfico, agentes hormonais e a duração terapêutica aconselhada destes e novos alvos terapêuticos.

## Bibliografia

1. Christgen M, Steinemann D, Elna K, Langer F, Gluz O, Harbeck N, et al. Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathol Res Pract* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2016;212(7):583–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2016.05.002>
2. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer - UpToDate [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 28]. p. 20. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer>
3. Chalasani P. Breast Cancer [Internet]. 2018 [cited 2018 May 16]. p. 1–19. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1947145>
4. Miranda N, Portugal C. Doenças Oncológicas em Números 2015 - Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. *Dgs*. 2016;5–65.
5. Jacobs C, Clemons M, Addison C, Robertson S, Arnaout A. Issues Affecting the Local-regional and Systemic Management of Patients with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Breast J*. 2016;22(1):45–53.
6. Oliveira CF De, Silva TS Da. Carcinoma invasivo da mama: do diagnóstico ao tratamento cirúrgico. *Manual de Ginecologia, Vol II*. 2011. 247-288 p.
7. Predná L, Habánová M, Sláviková E, Wyka J. Hormonal contraceptives and hormone replacement therapy as a possible factor of breast cancer. *Rocz Panstw Zakl Hig* [Internet]. 2015;66(3):269–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400124>
8. Christgen M, Derksen PWB. Lobular breast cancer: Molecular basis, mouse and cellular models. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):1–9.
9. George FHM. Abordagem Imagiológica da Mama Feminina. *Norma Da Direção - Geral Da Saúde* [Internet]. 2011;1(1):17. Available from: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
10. Boyer B, Russ E. Anatomical-radiological correlations: Architectural distortions. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2014;95(2):134–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.003>
11. Poortmans PMP, Bollet M, Limbergen E Van. Infiltrating lobular breast cancer: Truly a separate entity! Consequences for radiation therapy. *Radiother Oncol* [Internet]. 2013;106(1):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.12.010>
12. Saeed, SA; Masroor, I; Beg, M; Idress R. Diagnostic Performance of Breast MRI in the Evaluation of Contralateral Breast in Patients with Diagnosed Breast Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(17):7607–12.
13. Gradishar WJ, Robert CH, Anderson BO, Fred V-C, Aft R, Balassanian R, et al. NCCN Guidelines Version 1.2018 Breast Cancer. [cited 2018 Jun 28]; Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)