

Ministério da Saúde

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Divisão de Anatomia Patológica

Otávio Alberto Kobylko de Toledo

**Carcinoma Lobular Pleomórfico de Mama:
Revisão de dados prognósticos**

Rio de Janeiro

2018

Otávio Alberto Kobylko de Toledo

Carcinoma Lobular Pleomórfico de Mama: Revisão de dados Prognósticos

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão do
programa Anatomia Patológica

Orientador: Dra. Cristina Nascimento

Rio de Janeiro

2018

Otávio Alberto Kobylko de Toledo

Carcinoma Lobular Pleomórfico de Mama: Revisão de dados prognósticos

Avaliado e Aprovado por:

Dr.

Ass. _____

Dr.

Ass. _____

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Rio de Janeiro

2018

RESUMO

Toledo, O.A.K. Carcinoma Lobular Pleomórfico de Mama: Revisão de dados prognósticos

Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

O Carcinoma Lobular Pleomórfico (CLP) de mama é um subtipo raro de carcinoma lobular invasivo (CLI) de mama. Apesar de possuir um padrão de crescimento semelhante a este último, possui características distintas, dentre elas um núcleo maior e mais irregular, atividade mitótica aumentada, geralmente possuindo um citoplasma amplo e eosinofílico. Ele, assim como o carcinoma lobular clássico, possui a perda da expressão da E-caderina assim como ganho em 1q e 16p e perda em 16q e 11q. A perda da coesão das células se deve justamente a essa perda da E-caderina. Os níveis de expressão dos receptores de estrogênio e progesterona são geralmente baixos ou nulos no CLP. A natureza agressiva é atribuída parcialmente as alterações moleculares em p53, HER-2/neu e c-myc. Além disso, o Ki-67 é, geralmente, bem maior do que o do CLI. Estudos prévios, apesar de limitados por um pequeno número de pacientes, demonstraram maior agressividade desse subtipo quando comparado ao subtipo clássico. Pacientes geralmente apresentam um prognóstico ruim e uma sobrevida baixa devido ao estágio avançado na apresentação, grande tamanho do tumor, invasão linfovascular, metástase linfonodal e maior índice proliferativo. Porém, quando ajustados para todos esses fatores prognósticos citados a diferença de desfechos entre o CLP e o CLI desaparece. Em análises multivariadas, a sobrevida foi associada ao número de mitoses e não ao pleomorfismo. Por isso, apesar de valor biológico, o CLP parece não possuir importante fator prognóstico. Estudos em larga escala com longo acompanhamento podem ser necessários para melhor definição do comportamento clínico do CLP.

ABSTRACT

Toledo, O.A.K. Pleomorphic Lobular Carcinoma: prognostic factors revision.
Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

Pleomorphic Lobular Carcinoma (PLC) of the breast is a rare subtype of invasive lobular carcinoma (ILC) of the breast. Even though it has similar growth pattern as the last, it possess distinctive features, among them a larger and more irregular nucleus, higher mitotic activity and often has a eosinophilic and abundant cytoplasm. It shows, along with classic lobular carcinoma, E-cadherin expression lost and gains in 1q and 16q and losses in 16q and 11q. The lost of cell cohesion is due to this exact E-cadherin expression absence. The levels of progesterone and estrogen receptors are usually low or absent in PLC. The aggressive nature is partially because of molecular changes in p53, HER-2/neu and c-myc. Also, its Ki-67 expression is much higher when compared to ILC. Previous studies, although limited because the low number of patients analyzed, have showed more aggressive behavior by this subtype than by the classic one. Patients generally have a worse outcome and lower median survival because of a higher stage at presentation, larger tumor size, lymph vascular invasion, linfonodal metastasis and higher proliferative index. However, when adjusted to all the mentioned prognostic factors, the difference of outcomes between PLC and ILC disappeared. In multivariate analysis, survival was associated with mitosis number but not with pleomorphism. Owing to this reason, although considering its biological importance, it seems PLC has no prognostic value. Large scale studies with long term follow up might be necessary for a better understanding of the biological behavior of PLC.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	DESENVOLVIMENTO	7-11
3	CONCLUSÃO.....	11
4	REFERÊNCIAS	12

O Câncer de mama resulta em 500.000 mortes globalmente a cada ano.(AL-BAIMANI, 2015) Depois do carcinoma ductal invasivo (CDI), o carcinoma lobular invasivo (CLI) é a segunda forma mais comum de carcinoma de mama invasivo.(AL-BAIMANI, 2015) O carcinoma lobular pleomórfico (CLP) é uma forma rara e representa 10% de todos os carcinomas lobulares.(BUTLER, 2013)(YANG, 2017) Primeiramente descrito por Page e Anderson em 1987 e inicialmente classificado por Dixon et al como um subgrupo misto do CLI, o CLP foi segregado dos outros canceres como resultado do seu comportamento aparentemente mais agressivo e pior desfecho comparado aos outros carcinomas de mama.(AL BAIMANI, 2015) Apesar disso, dados conflitantes são encontrados na literatura a respeito do valor prognóstico da subclassificação do CLP. Propomos a seguir uma análise criteriosa de suas características epidemiológicas, histopatológicas, imuno-histoquímicas, clínicas e prognósticas para uma melhor compreensão de seu comportamento biológico diferenciado.

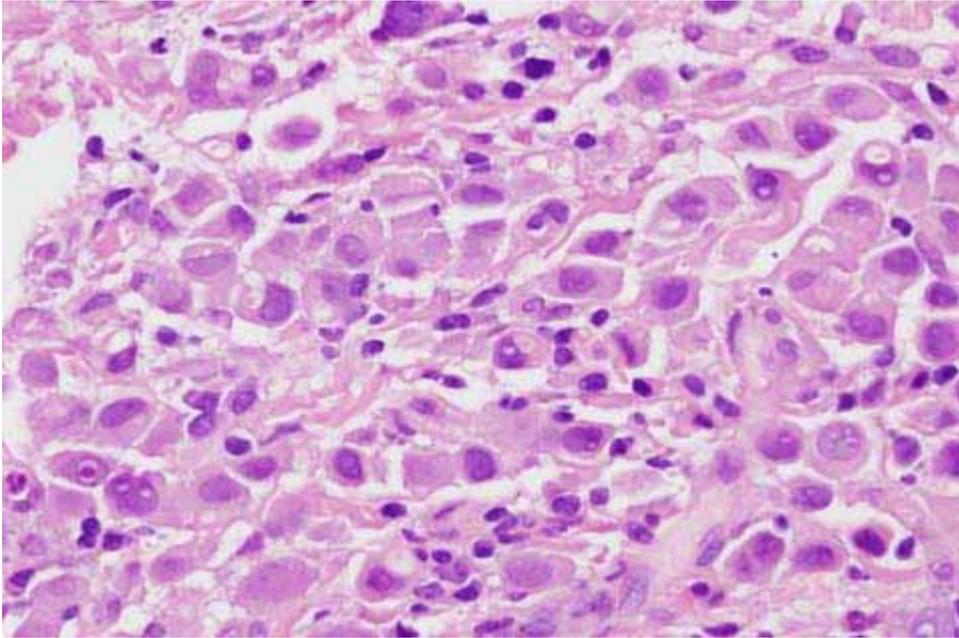
2 -Desenvolvimento

2.1 - Dados epidemiológicos

O CLP afeta predominantemente mulheres de 60 a 80 anos.(BUTLER, 2013) Mutações em BRCA2 foram detectadas em 40% das mulheres com CLP, e é mais comumente presente nos portadores desse tipo de câncer.(AL-BAIMANI, 2015)(YANG, 2017)

2.2 - Achados Histopatológicos

Apesar de apresentar um padrão de crescimento pouco coeso, característico do CLI clássico, o CLP possui características distintas, incluindo um núcleo maior (aproximadamente 4x o tamanho de um linfócito), com maior irregularidade nuclear, hiper cromasia aumentada, nucléolo proeminente, atividade mitótica aumentada, citoplasma moderado a abundante, levemente granular e eosinofílico.(JACOBS, 2012)(figura 1)



Nesta figura pode-se observar as características histopatológicas do Carcinoma Lobular Pleomórfico de mama em coloração H&E

Alguns CLP apresentam citoplasma espumoso como resultado de vacúolos intracitoplasmáticos e assim, denominados histiocitoides, enquanto outros possuem citoplasma eosinofílico e são chamados apócrinos. É visto também um padrão que é rico em células em anel de sinete.(AL-BAIMANI, 2015) Alguns patologistas e oncologistas consideram o CLP e o CLI de alto grau como sinônimos, independente das características nucleares, contagem mitótica, padrão de crescimento ou presença de padrões apócrino ou histiocitoide.(RAKHA, 2013) Devido ao grau de pleomorfismo e tendência ocasional das células de se agruparem em pequenos grupos, a distinção com carcinoma ductal de alto grau na citologia pode ser um desafio.(AL-BAIMANI, 2015)

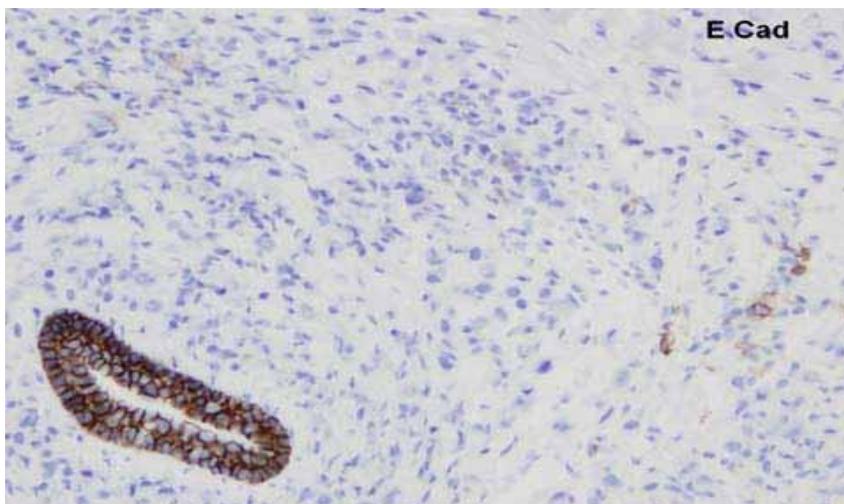
2.3 - Patogênese

A dúvida que perdura é se o CLP é um tipo de CDI que perdeu a expressão de E-caderina ou um tipo mais agressivo de CLI.(AL-BAIMANI, 2015) Apenas em 2003 a Organização Mundial de Saúde (OMS), oficialmente, reconheceu o CLP como uma variante do CLI.(AL-BAIMANI, 2015) Estudos moleculares demonstraram que o CLP e o CLI compartilham várias características moleculares associadas com uma expressão diminuída de E-caderina assim como alterações genéticas recorrentes

(ganho em 1q e 16p, perda em 16q e 11q) e também amplificação das regiões 8q24, 11q13, 12q13, 17q12 e 20q13. Estas estão mais relacionadas com o CLI do que com o CDI.(BUTLER, 2013)(AL-BAIMANI, 2015)(ABDELKADERM, 2017) O complexo da E-caderina, essencial para a formação de junções intercelulares, é composta pela proteína transmembrana E-caderina e as cateninas alfa, beta, gama e p120, as quais ancoram a E-caderina aos filamentos actínicos citoplasmáticos. A redução de sua expressão é usualmente associada à redução ou ausência das cateninas.(AL-BAIMANI, 2015) Isso ocorre devido a metilação do gene promotor, mutações *frame shift* e perda da heterozigosidade no gene da E-caderina (CDH1).(AL-BAIMANI, 2015) A perda de coesão característica das células do CLI é o resultado da perda da função da E-caderina.(AL-BAIMANI, 2015) Derksen et al demonstraram que uma inativação combinada da E-caderina e do TP53 em ratos induz o desenvolvimento de carcinomas invasivos e metastáticos da mama, os quais se assemelham ao carcinoma lobular pleomórfico humano.(RAKHA,2013)

2.4 - Imuno-histoquímica

De forma geral, para confirmar o diagnóstico de um carcinoma lobular, e diferenciá-lo de um ductal, lança-se mão da imuno-histoquímica. A E-caderina, quando negativa quase sempre confirma o diagnóstico de carcinoma lobular.(JACOBS, 2012) (FIGURA 2)



Nessa figura pode-se observar a ausência de marcação da E-caderina nas células tumorais. Controle interno positivo.

Além disso, o patologista tem de estar ciente que a marcação da E-caderina pode ocorrer como granular e citoplasmática no carcinoma lobular, o que pode ser uma fonte de interpretação errônea e uma potencial armadilha diagnóstica. Também é possível que um CLI com morfologia típica ter a mutação da E-caderina, porém ao invés de perder, demonstrar a expressão da E-caderina.(RAKHA, 2013) Há boa evidência que aproximadamente 10-15% dos CLI demonstram alguma expressão de membrana.(RAKHA, 2013) Além disso, em neoplasias lobulares, a catenina p120 atinge um padrão citoplasmático difuso de marcação imuno-histoquímica. Em contraste, ao mais comum CLI variante clássica, que é tipicamente positivo forte para o receptor de estrogênio (RE) e para o receptor de progesterona (RP) e negativo para ERBB2(HER2), a variante pleomórfica pode expressar RE e RP em pequena quantidade e, ocasionalmente, revelar a amplificação de oncogenes, incluindo ERBB2.(RAKHA, 2013) Além disso, os CLPs possuem mais amplificação de c-MYC, similar ao carcinoma ductal de alto grau.(AL-BAIMANI, 2015)(YANG, 2017) A natureza agressiva do CLP é atribuída parcialmente as alterações moleculares em p53, HER-2/neu e c-MYC.(ABDELKADERM, 2017) A expressão de p53 é demonstrada em 10% a 45% dos casos e é associada com um curso clínico agressivo. O CLP possui um significativo maior índice de proliferação (medido pelo Ki 67) quando comparado com o CLI clássico. Devido ao fato de tanto o CLP e o CLI clássico compartilharem o mesmo perfil imuno-histoquímico, quanto a expressão da E-caderina, catenina p120 e beta-catenina, esses marcadores não ajudam nesse contexto e as características citológicas das células malignas são uma importante pista diagnóstica. A presença de citoplasma eosinofílico abundante sugere diferenciação apócrina, o que é posteriormente confirmado pela positividade com GCDFP-15, um marcador de diferenciação apócrina o qual, no entanto é comumente negativo no CLI clássico.(BUTLER, 2013)(AL-BAIMANI, 2015) Algumas outras alterações genéticas precisam ocorrer para aparecerem as outras características adicionais do CLP, incluindo morfologia “pleomórfica”, maior grau histológico, maior atividade proliferativa e falta de expressão de RE.(JACOBS, 2012)

2.4 - Apresentação Radiológica

O padrão de infiltração de células isoladas dos CLP dificulta sua detecção nos exames de imagem, com 19% das mamografias negativas.(AL-BAIMANI, 2015) Casos de tumores ocultos radiograficamente que apresentam metástase a distância continuam a ser relatados, sendo os ossos, o peritônio e os ovários, os órgãos mais afetados.(BUTLER, 2013)(AL-BAIMANI, 2015) O tamanho do tumor é geralmente determinado no exame histológico.(BUTLER, 2013). É raro haver microcalcificações no CLP.(AL-BAIMANI, 2015)

2.5 - Considerações Clínicas

Estudos prévios, apesar de limitados por um pequeno número de pacientes, concluíram que esse subtipo, CLP, demonstra um comportamento clínico agressivo quando comparado com o CLI clássico.(RAKHA, 2013)(YANG, 2017) Pacientes usualmente possuem um prognóstico ruim e uma média de meses de sobrevida baixa, devido ao estágio avançado na apresentação, grande tamanho do tumor, invasão linfovascular, metástase linfonodal e maior índice proliferativo.(YANG, 2017) Acredita-se que a histologia pleomórfica, comparada com a clássica, é um fator de prognóstico desfavorável no câncer lobular de mama, porém, em análises multivariadas, a sobrevida estava mais associada com o número de mitoses, do que com o pleomorfismo.(RAKHA, 2013) Outros estudos concluíram que diferenças nos desfechos clínicos desapareciam após o ajuste para outros fatores prognósticos conhecidos, como idade, estágio, grau histológico, invasão tumoral, marcadores tumorais e tipo de terapia. (JACOBS, 2012)(YANG, 2017) Por outro lado, o teste de Wilcoxon demonstrou significativa pior progressão livre de doença (PLD) no grupo CLP, comparado com os pacientes do grupo CLI, e em outro estudo, comparado com os pacientes do grupo CDI. (LIU, 2017)(YANG, 2017) Isso levanta a hipótese de que possam haver diferenças moleculares e genéticas no grupo CLP que podem, potencialmente, gerar recorrências precoces e ou progressão de doença.(LIU, 2017) Contudo, não houve diferenças significativas na sobrevida global(SG).(LIU, 2017) Isso sugere que a histologia pleomórfica em si pode não ser um preditor independente de sobrevida e que outras variáveis diagnósticas, como estágio, podem ser melhores preditores da sobrevida global.(LIU, 2017)

2.6 -Tratamento

Como o CLI tende a ser mais comumente multifocal e bilateral quando comparado ao CDI, a mastectomia tem sido frequentemente o tratamento de escolha.(YANG, 2017) O percentual de mastectomias realizados no CLP é maior do que nos CDI.(YANG, 2017) Tem sido sugerido que o maior risco de metástase a distância pode justificar o uso de quimioterapia neoadjuvante. Relatos preliminares feitos por Mahtani e Vogel, no uso do trastuzumabe, com boa resposta em 4 pacientes com CLP, foram promissores.(BUTLER, 2013)

2.7 - Conclusões

Múltiplos estudos têm tentado caracterizar o perfil imuno-histoquímico e o comportamento clínico do CLP. Os resultados não têm sido conclusivos, parcialmente devido à raridade da lesão.(JACOBS, 2012) Sua classificação como um subtipo de carcinoma lobular invasivo, devido à patogênese similar com perda de expressão da E-caderina, é relativamente recente, e outras alterações moleculares posteriores podem ser responsáveis por seu pleomorfismo e agressividade. Mutações de p53, c-myc e amplificação de HER-2/neu parecem possuir implicações, mas não são encontradas na maioria dos CLP's. Em análises multivariadas dos componentes histológicos, pleomorfismo e contagem mitótica, como variáveis contínuas, a sobrevida foi associada com número de mitoses, porém não com pleomorfismo. Ajustados para fatores prognósticos conhecidos, como estágio e tamanho tumoral, dentre outros, não foram encontradas diferenças significativas na sobrevida geral entre o CLP e o CLI. Assim para manejar esses pacientes, os clínicos devem se embasar em outras variáveis prognósticas, como por exemplo, estágio em que se encontra o câncer de mama.

Concluindo, a classificação como subtipo pleomórfico, não adicionou informação prognóstica útil para o grau histológico do carcinoma invasivo lobular. O grau histológico deve continuar a ser usado para a decisão clínica acerca dos carcinomas lobulares invasivos. Apesar de o subtipo pleomórfico ser de interesse biológico, ele aparentemente não parece ter valor prognóstico(RAKHA, 2013)(YANG, 2017). Um estudo prospectivo em larga escala com um seguimento mais longo, pode ser necessário para melhor definição do comportamento clínico das pacientes com CLP.(JACOBS, 2012)

Referências bibliográficas:

1. ABDELKADERM, Amrou; JORNS, Julie M. Pleomorphic Lobular Carcinoma: A Controversially Aggressive Variant of Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *International Journal of Surgical Pathology*, 1–3, 2017.
2. AL-BAIMANI, K. et al. Invasive Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast: Pathologic, Clinical, and Therapeutic Considerations. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 15, No. 6, 421-5, 2015.
3. BUTLER, Dawn; ROSA, Marilin. Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast A Morphologically and Clinically Distinct Variant of Lobular Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med—Vol 137*, November 2013.
4. JACOBS, Melissa; FAN, Fang; TAWFIK, Ossama. *Annals of Diagnostic Pathology* 16, (2012) 185–18
5. LIU, Ying L. et al. Invasive Lobular Breast Carcinoma: Pleomorphic Versus Classical Subtype, Associations and Prognosis. *Clinical Breast Cancer*, 2017
6. RAKHA, Emad A. et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: is it a prognostically significant pathological subtype independent of histological grade? *Modern Pathology* (2013) 26, 496–501
7. YANG, Li-Peng. et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes in pleomorphic lobular breast carcinoma of the breast: a SEER population-based study. *Cancer Medicine* 2017; 6(12):2867–2875.