UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAUDE
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA

CONTRIBUIÇÃO DA MAMOGRAFIA E DA ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA LOBULAR INVASIVO DA MAMA

Carmen Lúcia Arantes Pereira Azevedo

Dissertação submetida ao Corpo Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários `a obtenção do Grau de Mestre em Medicina (Radiologia). Área de Concentração: Radiodiagnóstico. Linha de Pesquisa: Imagem do Câncer de Mama.

Orientadores: Prof. Dr. Edson Marchiori
Profª. Drª. Maria Célia Resende Djahjah

Rio de Janeiro
2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Azevedo, Carmen Lúcia Arantes Pereira

Contribuição da Mamografia e da Ultrassonografia no Diagnóstico do Carcinoma Lobular Invasivo da mama / Carmen Lúcia Arantes Pereira Azevedo. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2018.

Xx 69 *f.: il. ; 31 cm.*

Orientadores: Edson Marchiori e Maria Célia Resende Djahjah.

Dissertação (Mestre em Medicina - Radiodiagnóstico) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina, 2018.

Referências bibliográficas: f.62-69

1. Neoplasias da Mama - diagnóstico por imagem. 2. Carcinoma Lobular Invasivo - diagnóstico por imagem. 3. Carcinoma Lobular Invasivo – patologia. 4. Mamografia. 5. Ultrassonografia. 5. Idoso. 6. Estudos Retrospectivos. 7. Medicina – Tese. I. Marchiori, Edson. II. Djahjah, Maria Célia Resende. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina. IV. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAUDE
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA

CONTRIBUIÇÃO DA MAMOGRAFIA E DA ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA LOBULAR INVASIVO DA MAMA

Carmen Lúcia Arantes Pereira Azevedo

Orientadores:

Prof. Dr. Edson Marchiori

Profª. Drª. Maria Célia Resende Djahjah

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Hilton Augusto Koch

Drª. Flávia Antelo Saez

Prof. Dr. Paulo Roberto Valle Bahia

Suplente:

Dra. Daniella Braz Parente

Rio de Janeiro
2018

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, Prof. Abércio Arantes Pereira (*in memoriam*), pessoa justa e ética, dedicado à família e ao ensino da Radiologia no Serviço do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ, e que me ensinou desde cedo o amor pela profissão. A realização do Mestrado em Radiologia era nosso antigo sonho, que agora se concretiza. A ele, dedico este trabalho com todo meu amor.

À minha mãe, Carmen Dolores, pessoa carinhosa e sensível, obrigada por todo seu amor, sempre me incentivando e proporcionando a melhor educação possível.

Aos meus filhos muito amados, Marina e André, razão da minha existência e amor incondicional, minha admiração por sua retidão de caráter e respeito ao próximo. Nossa convivência durante os últimos 35 anos me estimulam a ser cada dia uma pessoa melhor.

Ao Feliciano, o melhor pai que Marina e André poderiam ter, pessoa com valores éticos e profissionais exemplares, cujo temperamento sempre tão agregador, conseguiu que conservássemos unida, com muito amor, nossa preciosa família.

À Iana Nóbrega, minha nora e filha muito querida, obrigada pelo grande incentivo durante todo o processo de realização deste trabalho!

Às minhas sobrinhas, Larissa Arantes Pereira Skvirsky, afilhada e filha de coração, pela ajuda na elaboração das tabelas deste trabalho e à Fernanda Philadelpho Arantes Pereira, sobrinha querida, que muito me ajudou na revisão da literatura.

Por fim, dedico este trabalho a todas as mulheres que lutaram mas não sobreviveram ao câncer de mama! A elas minha homenagem!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Edson Marchiori, Prof. Titular de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, orientador e querido amigo, mestre de todos nós, minha grande admiração pelo vasto conhecimento e generosidade no ensino da Radiologia. Agradeço sua orientação sempre objetiva, profissional e carinhosa.

À Profª. Maria Célia Resende Djahjah, orientadora, irmã e amiga literalmente do peito, exemplo de competência profissional, dedicação e seriedade, dedico este agradecimento especial por seu incessante estímulo, incentivo e valiosa orientação na execução deste projeto, que tenho certeza nos proporcionou enorme aprendizado!

Ao Prof. Hilton Augusto Koch, grande nome da Radiologia Brasileira, ilustre professor Titular de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, a quem dedico muito carinho e amizade, agradeço os ensinamentos durante todos os anos de convivência no Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ e, por ocasião da realização deste trabalho, como membro da banca examinadora. Meu muito obrigada!

À Dra. Flávia Antelo Saez, membro da banca examinadora, amiga querida da Unidade de Diagnóstico Mamário do HUCFF da UFRJ, sempre disponível, com grande competência em Radiologia Mamária, agradeço a enorme ajuda na revisão deste trabalho, aperfeiçoando-o com suas pertinentes e importantes considerações.

Ao Prof. Paulo Roberto Valle Bahia, staff do Serviço de Radiologia do HUCFF da UFRJ, amigo querido e com alta competência profissional, agradeço as valiosas considerações sobre este trabalho, ao participar da banca examinadora.

A todos os amigos médicos, professores e residentes e demais funcionários do Serviço de Radiologia do HUCFF da UFRJ, o meu agradecimento pelo apoio e amizade durante todos esses anos. Agradeço em especial à Dra. Heloisa Maria Pereira Freitas, que muito me ajudou com importantes “dicas” nas diversas fases

necessárias à execução desta dissertação e ao Dr. Anderson Ribeiro Sales que me apoiou com úteis informações de informática assim como na Vice-Chefia do Serviço.

À Dra. Ana Helena Correia Carneiro, competente patologista do HUCFF da UFRJ, especialista no estudo das doenças da mama, agradeço muito a ajuda na revisão e análise dos casos deste trabalho.

À Jô Gonçalves, Chefe administrativa do Serviço de Radiologia do HUCFF da UFRJ, profissional de peso e que resolve “tudo para todos”, e à quem dedico enorme carinho e amizade, agradeço de coração a ajuda nos últimos 6 anos na Chefia do Serviço.

Às técnicas de radiologia da Unidade de Diagnóstico Mamário do Serviço de Radiologia do HUCFF da UFRJ, meu sincero agradecimento pela ajuda e competência no atendimento de nossas pacientes, colaborando para o diagnóstico precoce do câncer de mama.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Radiolologia da UFRJ, em especial Regina Célia Barros, Dalila Meirelles e Henrique de O. S. Vieira de Jesus, pessoas sempre dispostas a ajudar, agradeço a pronta e carinhosa acolhida durante a realização do mestrado.

À Dra. Ellyete Canella, amiga querida, especialista em Radiologia Mamária e motivo de inspiração, a quem devo minha iniciação no estudo da ressonância magnética das mamas, agradeço de coração a colaboração na revisão deste trabalho.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigada!

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ACR: *American College of Radiology*

ACRIN: *American College of Radiology Imaging Network*

ACS: *American Cancer Society*

BI-RADS: *Breast Imaging Report and Data System*

CAP: complexo areolopapilar

CBR: Colégio Brasileiro de Radiologia

CC: crânio-caudal

CDI: carcinoma ductal invasivo

CDIS: carcinoma ductal *in situ*

CLI: carcinoma lobular invasivo

CLIS: carcinoma lobular *in situ*

HER2: fator de crescimento epidérmico humano tipo 2

HLA: hiperplasia lobular atípica

INCA: Instituto Nacional do Câncer

MLO: médio-lateral obliqua

MMG: mamografia

NL: neoplasia lobular

QIL: quadrante inferior lateral

QSL: quadrante superior lateral

QSM: quadrante superior medial

RNN: realce não-nodular

RM: ressonância magnética

RRA: região retroareolar

VPN: valor preditivo negativo

VPP: valor preditivo positivo

UDLT: unidade ducto-lobular terminal

UQL: união dos quadrantes laterais

UQS: união dos quadrantes superiores

USG: ultrassonografia

RESUMO

O carcinoma lobular invasivo (CLI) é o segundo subtipo mais prevalente de câncer de mama após o câncer ductal, sendo responsável por 5% a 15% de novos diagnósticos das neoplasias mamárias. Houve um aumento na incidência do CLI nas últimas duas décadas o que representa um desafio diagnóstico devido à sua apresentação variável no exame clínico e de imagem, pois tende a crescer de maneira mais difusa comparado ao carcinoma ductal invasivo (CDI), costumando se apresentar com maior tamanho e em estágio tumoral mais avançado, comumente como doença multifocal ou multicêntrica e, muitas vezes bilateral. A melhora dos equipamentos de mamografia (MMG) e a introdução da digitalização das imagens, associadas à maior acuidade na resolução das imagens dos equipamentos de ultrassonografia (USG) observada nas últimas décadas, foi um incentivo para estudar seu papel na investigação das lesões mamárias com diagnóstico de CLI. O objetivo deste trabalho foi descrever os aspectos do CLI na MMG e na USG avaliando a importância dos dois métodos na investigação diagnóstica da doença. Quinze mulheres (idade média de 63,8 anos) com lesões mamárias com diagnóstico histopatológico de CLI, foram incluídas neste estudo retrospectivo. Os exames de MMG foram avaliados, sendo observados 19 achados fundamentais, correspondendo a 5 nódulos, 7 assimetrias (6 focais e 1 global) e 7 distorções arquiteturais. A assimetria focal e global e, a distorção arquitetural foram os achados mais encontrados na MMG das pacientes com CLI, com 36,8% cada. A USG complementar realizada em 13 das 15 mulheres nas quais a MMG mostrou 17 lesões, evidenciou 22 achados ultrassonográficos, correspondendo a 20 nódulos e 2 sombras sem nódulo associado. O nódulo com forma irregular foi o achado mais comum na USG (em 81,8%), e a margem espiculada e angulada predominaram em 36,4% e 31,8% das lesões, respectivamente. A associação dos dois métodos de imagem convencionais provou ter maior acurácia do que a MMG isolada no diagnóstico do CLI.

ABSTRACT

Invasive lobular carcinoma (ILC) is the second subtype more prevalent of invasive breast cancer after ductal carcinoma, being responsible for 5% to 15% of new diagnoses of breast cancer. There has been an increase in incidence of invasive lobular carcinoma (ILC) over the last two decades which represents a diagnostic challenge due to its variable presentation on imaging and clinical examination, because it tends to grow in a more widespread manner compared to invasive ductal carcinoma (IDC), usually present with greater size and in tumor stage more advanced, commonly as a multifocal disease or multicentric, and often bilateral. The improvement of mammography equipment (MMG) and the introduction of image scanning, associated with greater acuity in the resolution of images of ultrasound equipment (USG) observed in the last decades, was an incentive to study its role in the investigation of breast lesions with diagnosis of CLI. The aim of this study was to describe the aspects of CLI in MMG and USG and to evaluate the importance of these methods in the diagnostic investigation of the disease. Fifteen women (mean age 63.8 years) presenting breast lesions with histopathological diagnosis of CLI were included in this retrospective study. Mammographic exams of the 15 women showed 19 fundamental findings, corresponding to 5 nodules, 7 asymmetries (6 focal and 1 global) and 7 architectural distortions. Focal and global asymmetry and architectural distortion were the most found findings in MMG of CLI patients, with 36.8% each. The complementary USG performed in 13 of the 15 women in whom MMG showed 17 lesions revealed 22 ultrasonographic findings, corresponding to 20 nodules and 2 shadows without associated nodule. The irregularly shaped nodule was the most common finding in the USG (81.8%), and the spiculated and angled margin predominated in 36.4% and 31.8% of the lesions, respectively. The association of both conventional imaging methods proved to be more accurate than the isolated MMG in the CLI diagnosis.

SUMÁRIO

Ficha catalográfica.....ii
Folha de aprovação.....iii
Dedicatória.....iv
Agradecimentos.....v
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....vii
Resumo.....ix
Abstract.....x
Sumário.....xi
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....3
2.1. Estimativas do Câncer de Mama.....3
2.2. Métodos de Imagem.....4
2.3. Rastreamento do Câncer de Mama.....6
2.4. Sistema BI-RADS®.....8
2.5. Neoplasia Lobular e Carcinoma Lobular Invasivo 14
2.5.1. Neoplasia Lobular.....15
2.5.2. Carcinoma Lobular Invasivo.....19
3. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODO.....28
4. RESULTADOS.....31
4.1. Achados do CLI na Mamografia.....31
4.2. Achados do CLI na Ultrassonografia.....41
5. DISCUSSÃO.....46
5.1. Aspectos Clínicos do CLI.....46
5.2. Aspectos do CLI na Mamografia..... 47
5.3. Aspectos do CLI na Ultrassonografia..... 51
5.4. Correlação da Mamografia com a Ultrassonografia.....58
5.5. Limitações do estudo e Considerações Finais.....60
6. CONCLUSÕES.....61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....62

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O carcinoma lobular invasivo (CLI) é a segunda causa de novos casos de câncer de mama, depois do carcinoma ductal invasivo (CDI), representando 5% a 15% dos casos[31,43,46,57].

Houve aumento da incidência do CLI nas duas últimas décadas, e embora este fato seja provavelmente de origem multifatorial, um dos fatores de risco melhor descritos associado a este aumento é a terapia de reposição hormonal pós-menopausa[31,46,75].

O CLI representa um desafio diagnóstico devido à apresentação variável no exame clínico e de imagem. A dificuldade de diagnóstico por imagem se deve às características histológicas[16,31,66,73,74,91]. O padrão de crescimento com menor adesão celular observado no CLI explica a característica infiltrativa do tecido mamário pelo tumor, o que limita o diagnóstico pelos métodos de imagem como a mamografia (MMG) e a ultrassonografia (USG)[31].

A sensibilidade da MMG de rastreamento na detecção do CLI é de 57% a 81% e da USG diagnóstica de 68% a 98%[9,24,25,31,36,42,61,66,78]. As lesões do CLI não são visualizadas em 30% dos casos na MMG[31,65]. Apesar de se ter alcançado melhor acurácia diagnóstica com o rastreamento mamográfico nas últimas décadas, em média, os valores preditivos positivos (VPPs) de cânceres de mama invasivos publicados ainda se encontram entre 18,4% e 31%[20,84,89]. A baixa sensibilidade da MMG de rastreamento no diagnóstico do CLI levou a se buscar outros métodos de imagem para a avaliação da mama, tais como a USG, a tomossíntese, e a ressonância magnética (RM), para a detecção e diagnóstico[28]. A tomossíntese é uma forma de MMG que dissocia imagens inconclusivas aumentando a acurácia de lesões mais sutis e é utilizada tanto como ferramenta diagnóstica quanto no rastreamento do câncer de mama, quando disponível. A RM tem grande importância no diagnóstico e avaliação da extensão da doença nas pacientes com CLI tendo maior sensibilidade do que os métodos convencionais no diagnóstico de multifocalidade e multicentricidade.

1.1. OBJETIVOS

O presente trabalho teve os seguintes objetivos:

1. Descrever os aspectos clínicos do CLI.

2. Descrever os aspectos de imagem do CLI na MMG e na USG.

3. Correlacionar os achados do CLI encontrados na MMG e na USG.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ESTIMATIVAS DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama representa um problema de saúde pública com incidência crescente em muitas regiões do mundo, e é hoje em dia a causa mais comum de câncer nas mulheres, excetuando-se os cânceres de pele[30,48,93].

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o que mais incide em mulheres de todas as regiões, exceto na região norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a primeira posição. A cada ano, cerca de 25% dos novos casos de câncer em mulheres são de mama. Para o ano de 2018 foram estimados 59.700 casos novos de câncer de mama, que representam uma taxa de incidência de 56,33 casos por 100.000 mulheres[30].

Embora a mortalidade tenha recentemente diminuído nos países desenvolvidos, as taxas de mortalidade ainda estão aumentando nos países em desenvolvimento, como o Brasil. Dentre as razões para esse fenômeno estão a falta de programas estruturados de rastreamento, um longo período de espera entre o diagnóstico e o tratamento, e a falta de acesso aos serviços de saúde para uma grande proporção da população brasileira[10,33].

De acordo com grandes estudos observacionais, a taxa de mortalidade do câncer de mama diminuiu 31% devido principalmente à contribuição dos programas de rastreamento mamográfico atuais, levando à detecção precoce da doença em um número consideravel de casos[3,35,54,85]. Nos últimos 40 anos, a sobrevida do câncer de mama vem aumentando nos países desenvolvidos e, atualmente, é de 85% em cinco anos, enquanto que nos países em desenvolvimento permanece com valores entre 50% e 60%[30].

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama são bem conhecidos, como envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama e ovário, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante e à alta

densidade do tecido mamário[30].

A idade continua sendo um dos fatores de risco mais importantes, e as taxas de incidência aumentam muito após os 50 anos. Observa-se, no entanto, incidência considerável em pacientes jovens[15]. Baségio e Koch[4], quando avaliaram as formas de diagnóstico do câncer de mama em mulheres na região do planalto do Rio Grande do Sul, identificaram que 12,5% das pacientes apresentavam o tumor abaixo dos 40 anos de idade e 31,8% antes dos 45.

2.2. MÉTODOS DE IMAGEM

Por ser uma doença maligna muito difundida, a imagem tem um importante papel no diagnóstico do câncer de mama[18,94], e a detecção nas fases iniciais é a medida mais efetiva no tratamento da doença[3,18,34,79,94].

2.2.1. Mamografia

A MMG já tem papel bem definido como método de rastreamento e diagnóstico do câncer de mama. Vários ensaios randomizados provaram que o rastreamento por MMG pode diminuir a taxa de mortalidade. Entretanto, as limitações deste método bidimensional, particularmente para a análise da mama densa, resultam em sensibilidade de 52% a 53% e taxa de falso-negativo entre 4% e 34% para o diagnóstico do doença[26,51,63,64]. É exatamente nas mulheres com mamas densas, usualmente jovens, que a incidência do câncer de mama vem aumentando e se manifestando de maneira mais agressiva[51,63].

A Comissão Nacional de Mamografia do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) recomendava rastreamento mamográfico anual para todas as mulheres na faixa de 40 a 69 anos, e mamografia em bases individuais após os 69 anos[3,88]. Em resolução de 2017, o CBR, a Sociedade Brasileira de Mastologia e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia publicaram novas recomendações para o rastreamento do câncer de mama, estendendo a faixa de idade para a

realização da MMG anual que passa a ser recomendado para as mulheres entre 40 e 74 anos. Acima de 75 anos deve ser reservado para as mulheres que tenham expectativa de vida maior que 7 anos baseada nas comorbidades.

O rastreamento complementar com ressonância magnética é recomendado para as mulheres com alto risco. A tomossíntese é uma forma de mamografia que pode ser considerada para o rastreamento do câncer de mama, quando disponível.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) recomenda que mulheres de 50 a 69 anos façam uma MMG de rastreamento a cada dois anos[30].

Para as mulheres de grupos populacionais considerados de risco elevado para câncer de mama (com história familiar em parentes de primeiro grau, entre outros), recomenda-se o exame clínico da mama e a MMG, anualmente, a partir de 35 anos[30].

A tomossíntese, também chamada de MMG tridimensional, vem surgindo com grande força no mercado exatamente na tentativa de reduzir a limitação que a alta densidade do parênquima mamário pode trazer para a detecção de lesões na mama[63]. Este método superou dois desafios da MMG: as lesões suspeitas que são obscurecidas pelo parênquima mamário denso e a detecção do CLI, que é frequentemente dificultado por sua característica de padrão de crescimento infiltrativo em fila indiana. A tomossíntese não só mostra uma pequena massa central nas lesões de distorção arquitetural, como define também melhor as espículas que se irradiam a partir dela, aumentando a acurácia diagnóstica. A detecção do CLI oculto numa fase precoce, pela tomossíntese, aumenta as chances de cura completa ou a sobrevida das pacientes.

2.2.2. Ultrassonografia

A USG está consolidada como importante método diagnóstico complementar à MMG e também como exame de rastreamento em mamas densas nas quais a MMG tem alta taxa de resultados falso-negativos. Além de

diagnosticar algumas lesões suspeitas não visíveis na MMG, ajuda na avaliação de nódulos palpáveis, na diferenciação de nódulos císticos e sólidos e de nódulos sólidos benignos e malignos. No entanto, a USG ainda exibe alta taxa de falso-positivo e de indicação de biópsias muitas vezes desnecessárias[62,63,64]. O advento de novas técnicas como a elastografia, pode provavelmente melhorar o desempenho da USG. Com a introdução do rastreamento ultrassonográfico, o valor preditivo positivo (VPP) estudado por diversos autores têm variado de 6,7% a 13,2%[45,84,92].

2.2.3. Ressonância Magnética

A RM das mamas tem encontrado vasta aplicação clínica como método adjunto à MMG e USG, por oferecer não apenas informações relacionadas à morfologia da lesão, como também aos aspectos funcionais, como a cinética de realce de contraste, observando-se sensibilidades variando entre 89% e 100%[38,63,64].

A reformatação multiplanar tridimensional e o forte contraste tecidual da RM contribuem para a obtenção de detalhamento das estruturas anatômicas da mama[38,63,63].

Nos últimos anos, a disponibilidade no mercado de aparelhos de alto campo e de bobinas para uso específico nas mamas, associada ao desenvolvimento de um sistema de padronização da descrição dos achados, o *Breast Imaging Report and Data System* (BI-RADS®)[1] e à evolução da curva de aprendizado do método, têm resultado no aumento do uso da RM para as mais variadas indicações clínicas[63].

2.3. RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

O padrão ouro no rastreamento do câncer de mama é o exame clínico associado à MMG. No entanto, a sensibilidade da MMG na detecção de malignidade é baixa em mulheres com mamas radiograficamente densas[14,40,76].

As mulheres com alto risco genético geralmente possuem mamas mais densas e desenvolvem o câncer em idade mais precoce, o que torna a USG e a RM métodos diagnósticos bastante eficazes no rastreamento destas pacientes[14,40]. Protocolos atuais, incluindo o do CBR, recomendam em mulheres com mamas densas na MMG, o rastreamento anual por USG e, o início do rastreamento de câncer de mama em mulheres de alto risco aos 30 anos, com exame físico, MMG, USG e RM complementar.

Os cânceres hereditários apresentam frequentemente crescimento rápido e formas atípicas nos métodos de imagem convencionais, dificultando ou retardando o diagnóstico precoce de câncer de mama nas pacientes de alto risco[40].

Cerca de 5% a 10% dos cânceres de mama estão associados a predisposição genética e o restante corresponde ao câncer esporádico[8]. Os gens de susceptibilidade identificados com o câncer de mama, BRCA1 e BRCA2, são responsáveis pela apresentação de 50% dos cânceres genéticos. Mulheres com mutação dos genes BRCA1 e BRCA2 têm 85% de chance de desenvolver câncer de mama antes dos 70 anos de idade[30] e com aspectos histopatológicos que sugerem maior agressividade biológica. Os demais gens relacionados ao câncer de mama induzido ainda não foram identificados[8]. Nesse caso, mesmo com um teste genético negativo, se houver forte história familiar a paciente ainda apresenta maior probabilidade de desenvolver câncer familiar BRCA negativo[8].

As pacientes de alto risco têm uma forma de apresentação diferente do câncer esporádico, principalmente as que apresentam uma mutação comprovada. O câncer de mama nessas mulheres aparece mais cedo, de forma mais agressiva já como neoplasia invasiva de alto grau, com receptor hormonal negativo e já com linfonodopatia associada. Desse modo, o diagnóstico tardio leva a um aumento da morbidade e da mortalidade. A taxa de câncer de intervalo nessas pacientes é alta, de 43% a 60%, e esses tumores podem se apresentar grandes e já com linfonodo axilar positivo. O câncer de mama nas pacientes com mutação do gen BRCA1 apresenta características mamográficas e ultrassonográficas atípicas, sugestivas de benignidade, e raramente possuem calcificações, o que pode

sugerir o diagnóstico de fibroadenoma[8].

Kuhl e cols.[40] obtiveram sensibilidade de 33% para a MMG, 40% para a USG, 49% para os dois métodos associados e 91% para a RM. A sensibilidade da MMG ainda é menor nas mulheres de alto risco, chegando a 25%, enquanto que nessas pacientes a RM apresenta 100% de sensibilidade.

Segundo a *American Cancer Society* (ACS), no artigo publicado em 2007, por Saslow e cols.[76], na investigação das mulheres com alto risco para desenvolver o câncer de mama leva-se em consideração as seguintes características da história familiar, que sugerem que o câncer possa ter sido causado por gene de alta penetrância:

- ✓ Dois ou mais parentes de primeiro grau (pais, irmãs ou filhas) ou de segundo grau (neta, avó, tia, sobrinha, meio-irmão) com câncer de mama e/ou de ovário;
- ✓ Câncer de mama antes dos 50 anos (pré-menopausa) em um parente de primeiro grau;
- ✓ História familiar de câncer de mama e de ovário;
- ✓ Um ou mais parentes com dois tumores (de mama e de ovário ou dois tumores mamários independentes);
- ✓ Parentes do sexo masculino com câncer de mama;

2.4. SISTEMA BI-RADS®

A introdução muito difundida de programas individuais ou nacionais de rastreamento para o câncer de mama ocasionou um aumento significativo na detecção das lesões impalpáveis da mama. Em 1993, este fato levou o *American Clollege of Radiology* (ACR) a desenvolver uma ferramenta de garantia de qualidade, o Sistema BI-RADS®[1], que inclui um léxico para padronizar os relatórios mamográficos, uma estrutura de avaliação dos resultados e recomendações de conduta específicas. O primeiro Atlas BI-RADS® foi inicialmente desenvolvido e disponibilizado em 1992 pelo ACR, para lesões detectadas na MMG, e atualizado e estendido para as imagens de USG e de RM

em 2003. Em 2013 foi publicada a quinta edição do Atlas BI-RADS® que além de incluir, como a anterior, seções de imagens de MMG, USG e RM, agora inclui também uma nova seção sobre o *follow-up* e o monitoramento dos resultados[1].

O Sistema BI-RADS®[1] fornece uma abordagem padronizada da nomenclatura e interpretação das imagens de MMG, USG e RM das mamas. O léxico BI-RADS® foi criado para padronizar os laudos, de forma a conterem descrições objetivas e claras, para que os achados do exame sejam compreendidos sem necessidade de se estar vendo as imagens, e de modo a facilitar a comunicação entre os radiologistas e os médicos assistentes, permitindo a realização de condutas estabelecidas e o acompanhamento evolutivo dos casos para validação das recomendações.

Baseado no grau de suspeição, as lesões detectadas na MMG, na USG e na RM, são classificadas em uma das 7 categorias de avaliação BI-RADS®, seis delas sendo classificações finais. Estas incluem: “necessita de avaliação adicional por imagem” (categoria 0), “normal” (categoria 1), “achado benigno” (categoria 2), “achado provavelmente benigno” (categoria 3), “achado suspeito” (categoria 4), “achado altamente suspeito” (categoria 5), e “achado com diagnóstico provado de malignidade” (categoria 6). Seu valor preditivo foi validado em diversos estudos em diferentes tipos de população submetida a biópsias cirúrgicas[21,47,56] diagnósticas ou mamografias e ultrassonografias de rastreamento[32,95], e ultrassonografias diagnósticas para avaliação de nódulos[70].

O estudo 6667[44] do *American College of Radiology Imaging Network* (ACRIN) e a Sociedade Européia de Imagem de Mama[50] descrevem padrões para equipamentos, protocolos e leitura de RM mamária.

Os principais objetivos da última edição do BI-RADS®[1] permanecem os mesmos: diminuir a confusão na interpretação dos achados de imagem, padronizar os relatórios, e simplificar as recomendações de conduta. As alterações gerais realizadas no BI-RADS®, propiciaram maior flexibilidade para situações que na edição anterior ainda deixavam muitas dúvidas. A padronização pelo ACR dos protocolos, da interpretação e dos relatórios das imagens de RM

que ocorreu devido ao desenvolvimento específico do BI-RADS® para RM, publicado em sua quarta edição em 2003, ajudou em muito a disseminação do método[28,29,69].

O BI-RADS®[1] fornece orientações com critérios de imagem e interpretação, e uma linguagem comum para uma comunicação clara e concisa entre radiologistas e medicos assistentes. Permite a realização de condutas estabelecidas no acompanhamento evolutivo dos casos para validação das recomendações.

Os achados descritos e avaliados no protocolo do ACR BI-RADS®[1] na MMG e na USG são:

I) NA MAMOGRAFIA

COMPOSIÇÃO DA MAMA

1. Mamas predominantemente adiposas
2. Mamas com densidades fibroglandulares esparsas
3. Mamas heterogeneamente densas, o que pode ocultar pequenos nódulos
4. Mamas extremamente densas, o que diminui a sensibilidade da MMG

ACHADOS

A) NÓDULOS - são classificados quanto à forma, em oval, redonda ou irregular; quanto à margem, em circunscrita, obscurecida, microlobulada, indistinta ou espiculada; quanto à densidade, em alta densidade, densidade igual, baixa densidade ou com conteúdo adiposo.

B) CALCIFICAÇÕES - são classificadas em tipicamente benignas (cutâneas, vasculares, grosseiras ou “semelhantes a pipoca”, grandes, semelhantes a bastonetes, redondas, anelares, distróficas, “leite de cálcio”, e fios de sutura), e em calcificações com morfologia suspeita (amorfas, heterogeneamente grosseiras, pleomórficas finas, lineares finas ou lineares finas ramificadas). E a distribuição das calcificações, descritas como difusa, regional, agrupada, linear e segmentar.

C) DISTORÇÃO ARQUITETURAL

D) ASSIMETRIAS

1. Assimetria
2. Assimetria global
3. Assimetria focal
4. Assimetria em desenvolvimento
5. As duas últimas correspondem a achados suspeitos

E) LINFONODO INTRAMAMÁRIO

F) LESÃO DE PELE

G) DUCTO ÚNICO DILATADO

H) ACHADOS ASSOCIADOS

1. Retração da pele
2. Retração da papila
3. Espessamento da pele
4. Espessamento trabecular
5. Adenopatia axilar
6. Distorção arquitetural
7. Calcificações

I) LOCALIZAÇÃO DA LESÃO

A localização das lesões é descrita quanto à lateralidade, ao quadrante e à projeção na “face de relógio”, à profundidade, e à distância da papila.

II) NA ULTRASSONOGRAFIA

A) COMPOSIÇÃO DO TECIDO

1. Ecotextura de fundo homogênea - adiposa
2. Ecotextura de fundo homogênea - fibroglandular
3. Ecotextura de fundo heterogênea

B) NÓDULOS

São descritos quanto:

1. ao tamanho
2. à forma (oval, redonda ou irregular)
3. à orientação (paralela ou não paralela à pele)
4. à margem (circunscrita ou não circunscrita; a margem não circunscrita é classificada ainda em indistinta, angular, microlobulada ou espiculada)
5. ao padrão de eco (hiperecoico, complexo sólido-cístico, hipoecoico, isoecoico ou heterogêneo)
6. às características posteriores da lesão (sem nenhuma característica, com reforço, sombra ou padrão combinado)

C) CALCIFICAÇÕES

São descritas em relação à sua localização:

1. Calcificações em um nódulo
2. Calcificações fora de um nódulo
3. Calcificações intraductais

D) ACHADOS ASSOCIADOS

São os efeitos de um nódulo sobre as áreas circunjacentes, e descritos como:

1. Distorção arquitetural
2. Alterações ductais
3. Alterações cutâneas (espessamento ou retração da pele)
4. Edema
5. Vascularização (ausente, interna, periférica)
6. Avaliação da elasticidade (macia, intermediária e dura)

Vale lembrar que os outros critérios ultrassonográficos de forma, margem e ecogenicidade são muito mais preditivos de malignidade do que a consistência de uma lesão observada na elastografia, que define se a lesão tem elasticidade macia, intermediária ou dura.

E) CASOS ESPECIAIS

1. Cisto simples
2. Microcistos agrupados
3. Cisto complicado (com debris)
4. Nódulo na ou sobre a pele (cisto sebáceo ou de inclusão epidérmica, queloide, nevos, espinha, neurofibroma, papila acessória e raramente metástase)
5. Corpo estranho, incluindo implante
6. Linfonodo intramamário
7. Linfonodos axilares (tamanho; forma: oval, redonda ou irregular; cortical: espessamento uniforme ou concêntrico, ou focal; margem: circunscrita e não circunscrita; e compressão ou deslocamento hilar).
8. Anomalias vasculares (MAV, Doença de Mondor)
9. Coleção líquida pós-cirúrgica
10. Necrose gordurosa

Os principais critérios descritos no ACR BI-RADS®[1,2] na RM das mamas são: a morfologia e a cinética de realce das lesões. Como a RM não é objeto de estudo deste trabalho não transcreveremos a descrição do léxico dos achados utilizados na RM segundo o BI-RADS®.

O relatório BI-RADS®[1] deve ser conciso e organizado e se basear em diversos fatores que devem ser detalhadamente avaliados, a saber:

1. História clínica e achados clínicos - sexo, idade, história familiar de alto risco para câncer de mama e ovário, medicações utilizadas, fase do ciclo hormonal, doenças, biópsias, cirurgias e tratamentos relacionados às mamas como terapia neoadjuvante ou adjuvante, radioterapia e terapia hormonal.

2. Comparação com exames anteriores - MMG, USG, e RM anteriores e, laudos histopatológicos.

3. Composição da mama - deve ser descrita a quantidade de tecido

adiposo *versus* tecido fibroglandular, utilizando-se o léxico:

- Mama predominantemente adiposa
- Mama com tecido fibroglandular esparso
- Mama heterogêneamente fibroglandular
- Mama extremamente fibroglandular

4. Achados associados – retração de pele e papila, espessamento e invasão da pele, distorção arquitetural, linfonodomegalia axilar, invasão do músculo peitoral e da parede torácica.

2.5. NEOPLASIA LOBULAR E CARCINOMA LOBULAR INVASIVO

Os carcinomas mamários se originam do mesmo segmento da glândula mamária, que é a unidade ducto-lobular terminal (UDLT)[48].

Os carcinomas invasivo e *in situ* da mama foram classificados como ductal e lobular, baseado tradicionalmente no local onde se originam. Cânceres que se originam nos ductos são conhecidos como carcinomas ductais, enquanto aqueles que se originam nos lóbulos, como carcinomas lobulares. O uso do termo “ductal” perpetua esse conceito tradicional, porém incorreto, de que tais tumores se originariam exclusivamente do epitélio ductal mamário, enquanto que os carcinomas lobulares se originariam do epitélio dos lóbulos, o que também não foi comprovado. Na verdade, acredita-se que a unidade dúctulo-lobular terminal seja considerada como um complexo único sob o ponto de vista de origem da maioria dos carcinomas mamários[41]. Desta forma, o carcinoma lobular se diferencia do ductal por ser composto por células com características biológicas distintas, que se caracterizam por crescimento com padrão de células individualmente dispersas e pouco coesas, sem expressão de E-caderina (molécula de adesão intercelular), e, portanto, a designação de carcinoma lobular não estaria relacionada ao local de sua origem[48,90].

O carcinoma lobular invasivo (CLI) e a neoplasia lobular (NL) são duas condições distintas e ainda oferecem desafios em relação à sua classificação, diagnóstico e conduta. Apesar de compartilharem características celulares semelhantes, tais como células neoplásicas não coesas e ausência de expressão da E-caderina na membrana, quando avaliada por exame imuno-histoquímico, elas representam condições completamente diferentes[41].

A NL engloba a hiperplasia lobular atípica (HLA) e o carcinoma lobular *in situ* (CLIS), que são correntemente considerados como fatores de risco e não obrigatoriamente precursores da neoplasia de mama[13,48].

O CLI tem características histológicas típicas, tais como crescimento infiltrativo em cordões celulares pouco coesos ou “em fila indiana” ou ainda células isoladas e pouca reação desmoplásica estromal, o que se reflete nos achados de imagem e constituem as razões para as típicas alterações mamográficas sutis do CLI, que são as distorções arquiteturais e as assimetrias focais[41].

2.5.1. Neoplasia Lobular

A NL compreende todo o espectro de lesões epiteliais atípicas que se originam na UDLT, que se caracterizam pela proliferação de células geralmente pequenas, não coesas, com ou sem envolvimento pagetóide dos ductos terminais. A NL compreende a HLA e o CLIS. A distinção entre ambos se baseia no grau de envolvimento das unidades lobulares individuais[41,58,59,60]. Desta forma, o CLIS é diagnosticado quando essa proliferação de células pouco coesas, com núcleos pequenos, redondos e uniformes distende e distorce mais da metade dos ácinos de um lóbulo mamário. Quando há distensão de menos da metade dos ácinos de um lóbulo mamário pela proliferação do mesmo tipo de células descritas, a HLA é diagnosticada[41].

2.5.1.1. Epidemiologia

O CLIS foi primeiramente documentado por Ewing em 1919 e descrito por Foote e Stewart em 1941[55].

Em 1978, o termo neoplasia lobular foi introduzido por Haagensen e cols.[19], que propuseram o termo “neoplasia lobular” para englobar um espectro de proliferações neoplásicas lobulares *in situ,* incluindo a HLA e o CLIS[19,51]. As denominações HLA e CLIS são muito utilizadas para classificar estas lesões, já que elas conferem diferentes riscos relativos (4 a 5 vezes, e 8 a 10 vezes, respectivamente) para as pacientes desenvolverem subsequentemente câncer invasivo quando comparado à população em geral[51,59]. O risco é maior em mulheres com história familiar de câncer de mama[55].

Na década de 1970, Haagensen e cols.[19], Rosen[74] e Page e cols.[58], descreveram o CLIS como um fator de risco para o câncer de mama, enfatizando seu comportamento indolente e o intervalo de 15 a 20 anos, antes de se tornar uma lesão invasiva. Entretanto, estes autores já haviam observado que o CLIS progride para invasão menos frequentemente que o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de alto grau, confirmando um comportamento biológico distinto.

O conceito de que a NL não constitui uma lesão neoplásica verdadeira, mas representa um fator de risco, foi apoiado pela evidência que mostra que a NL aumenta o risco de câncer em ambas as mamas, sendo o CDI, o tipo histológico mais comum[17,27,55].

Os critérios diagnósticos da NL e do CLI são atualmente bem estabelecidos e descritos, conforme mencionado anteriormente[41,51].

2.5.1.2. Características Clínicas

O pico de incidência da NL ocorre em torno de 40-50 anos, e tem uma clara predominância pelas mulheres na pré-menopausa. As lesões são

tipicamente multifocais e bilaterais, em até 50% e 30% dos casos, respectivamente[17,27,55].

A incidência real da NL não é conhecida devido a ser uma condição assintomática e à pobreza de achados de imagem. A NL geralmente não tem um achado de imagem característico, e a maioria dos diagnósticos são realizados incidentalmente em biópsias percutâneas ou aparecem nos exames mamográficos como agrupados de microcalcificações puntiformes, não específicas. Alguns estudos têm descrito a NL como um achado incidental em aproximadamente 0,5% a 3,8% das biópsias de lesões mamárias benignas[17,27,55].

2.5.1.3. Histopatologia

A forma clássica do CLIS é diagnosticada pelo padrão celular típico de células pequenas e uniformes, pouco coesas, com núcleo pequeno, pouco pleomorfismo, grande relação núcleo-citoplasma, e lúmens intracitoplasmáticos, por vezes grandes o suficiente para conferir o aspecto de “células em anel-de-sinete”[41].

As células do CLIS preenchem os ácinos em um padrão pouco coeso**,** respeitando a arquitetura lobular, e podem se estender ao longo de ductos como uma proliferação intraepitelial ductal que se distribui entre a camada de células mioepiteliais intacta e o epitélio ductal, padrão esse conhecido como disseminação pagetóide[17,55].

Por definição, as células neoplásicas da NL permanecem confinadas à UDLT, mas podem apresentar a disseminação Pagetóide, com células tumorais crescendo e invadindo entre as células do epitélio ductal e as células mioepiteliais de uma estrutura ductal normal[17,55] (Figura 1).

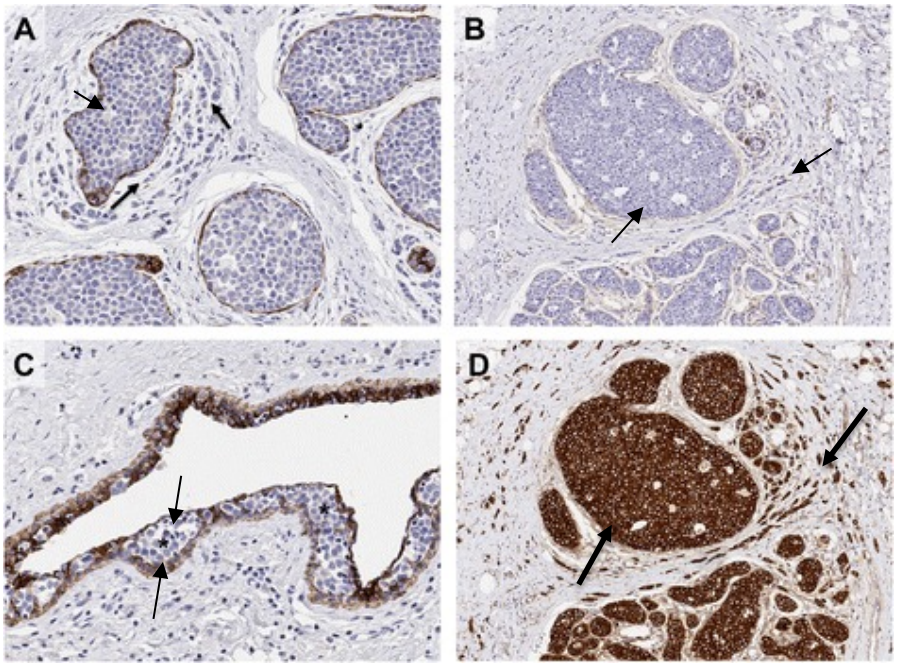

Figura 1 – **Imuno-marcação para E-caderina e ß-catenina, e disseminação Pagetóide do CLI e CLIS.** (A) Coloração negativa por E-caderina (setas) e (B) ß-catenina (setas) no CLIS e CLI, Em (C) Disseminação Pagetóide (setas) com células sem expressão da E-caderina crescendo e invadindo entre as células do epitélio ductal e as células mioepiteliais de uma estrutura ductal normal. Em (D) forte coloração por p-120 catenina no citoplasma das células neoplásicas no CLIS e CLI (setas). Reproduzido de McCart Reed[51].

O estudo imuno-histoquímico mostra receptores hormonais de estrogênio e progesterona positivos em 60% a 90% dos casos, enquanto que geralmente não há hiperexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (*HER2)*[17,55].

Outra característica fenotípica importante é a falta de expressão da E-caderina na NL. A E-caderina é uma glicoproteina da membrana envolvida na adesão celular, geralmente encontrada nos tecidos normais da mama, e tem forte expressão na neoplasia ductal[6,55]. Portanto, a imuno-marcação para E-caderina é uma ferramenta extremamente útil para a diferenciação dos carcinomas ductal e lobular, com sensibilidade de 94% e especificidade de 98%[55] (Figura 1).

2.5.1.4. Achados de Imagem

Rendi e cols.[72] estudaram 93 casos de NL e descreveram que os achados foram detectados pela MMG, RM e USG em 74%, 24% e 2% dos casos,

respectivamente. As microcalcificações foram o achado mais comum, ocorrendo em 69% dos casos, seguidas pelo realce não-nodular na RM em 16%, nódulos em 14% e distorção arquitetural em 1%. A MMG é o método mais sensível para a detecção da NL. O achado mais típico é o agregado de microcalcificações puntiformes, vistas em 30% a 50% dos casos[55]. Na verdade, esses agregados de microcalcificações são frequentemente achados de imagem de lesões associadas, tais com adenose esclerosante, hiperplasia de células colunares, e esferulose adjacentes `a NL[55,67,72]. Entretanto é importante enfatizar que a maioria dos casos de NL não apresentam achado de imagem, e representam achados incidentais em espécimes histopatológicos. O CLIS é multicêntrico em 70% dos casos e bilateral em 30% a 40% dos casos[48].

2.5.2. Carcinoma Lobular Invasivo

É um carcinoma invasor composto por células não coesivas, dispersas individualmente, ou dispostas em um padrão linear de células únicas num estroma fibroso. Está geralmente associado ao CLIS[55].

2.5.2.1. Epidemiologia

O CLI constitui de 10% a 15% dos carcinomas invasores da mama[23,31,37,50,55,63], e é o subtipo morfológico especial mais comum[51], após o CDI do tipo não especial, que é o mais comum dos carcinomas invasivos da mama.

Desde 1980, a incidência de CLI tem aumentado se comparado ao carcinoma invasivo do tipo não especial[12,41,46]. Este fato pode ser atribuido ao aumento do uso de terapia hormonal[12,41,46,71] ou ao aumento do consumo de álcool[24,88]. A idade média de pacientes com CLI é 57 a 65 anos, levemente maior do que a das pacientes com carcinoma invasor do tipo não especial[41,68].

2.5.2.2. Características Clínicas

A maioria das mulheres com CLI se apresenta com massa palpável mal

definida envolvendo qualquer parte da mama, embora os tumores localizados centralmente sejam um pouco mais comuns em pacientes com CLI do que com CDI do tipo não especial[41].

Os tumores têm geralmente um fenótipo de bom prognóstico, tendo baixos grau histológico e índice mitótico, receptor de estrogênio positivo e *HER2*, e uma boa resposta à terapia hormonal. Apesar disso, os médicos assistentes encontram incontáveis desafios no diagnóstico e manuseio das pacientes, quando se deparam com tumores de difícil detecção no rastreamento, que apresentam natureza bastante invasiva, tem tendência à disseminação metastática e, consequentemente, em alguns estudos, mostram um pior resultado no longo prazo, comparado ao carcinoma invasivo que não é do tipo especial[41].

2.5.2.3. Macroscopia e Histopatologia

O CLI se apresenta frequentemente como um tumor irregular e mal delimitado, e que pode ser de dificil definição macroscópica devido ao padrão de crescimento difuso do infiltrado celular, que também dificulta a determinação de seu tamanho. Por vezes o padrão de crescimento ocorre ao longo das traves do parênquima mamário, quando o tumor tem sua extensão mais facilmente determinada pela palpação do que pela sua visualização ao exame macroscópico. O padrão clássico do CLI é caracterizado pela proliferação de pequenas células, que não exibem coesão e parecem dispersas isoladamente em um tecido conjuntivo fibroso ou dispostas em cordões e filas indianas que invadem o estroma. As células tumorais invasivas estão geralmente dispostas em um padrão concêntrico, com aspecto de alvo (padrão “targetóide”) ao redor dos ductos e estruturas normais da mama. Há geralmente pouca reação do hospedeiro ou distúrbio da arquitetura de fundo do parênquima[41].

Devido a este padrão característico de crescimento, em filas de células ou em células isoladas únicas permeando o estroma, o CLI vai gradualmente substituindo o tecido fibroglandular, com pouca alteração da arquitetura tecidual normal. Este padrão de crescimento associado ao fato de geralmente não apresentar microcalcificações (só em 10% a 20% dos casos), faz com que a

detecção do tumor pela MMG seja retardada, com taxas de falso negativo de até 20% dos exames[55].

2.5.2.4. Variantes Histológicas

Diversas variantes do CLI tem sido descritas, que apresentam em comum com o CLI do tipo clássico ou o padrão citológico ou o padrão de crescimento, embora todas as variantes se caracterizem pela perda da coesão celular[41].

Além do tipo clássico, há cinco variantes histológicas do CLI, e os 6 tipos histológicos estão descritos a seguir:

1) Carcinoma lobular invasivo do tipo clássico - expressa as características citoarquiteturais típicas do CLI, definido pela proliferação de células tumorais pequenas e relativamente uniformes, sem coesão, distribuidas isoladamente no estroma conjuntivo fibroso, ou com padrão de crescimento em fila única invadindo o estroma e circundando os ductos mamários em padrão concêntrico semelhante a um alvo (padrão “targetóide”)[41,48].

2) Carcinoma lobular invasivo pleomórfico - composto por células maiores e pleomórficas em relação às células do tipo clássico, com citoplasma eosinofílico relativamente abundante. Tem em comum com a forma clássica o padrão de crescimento difuso ou em fileiras, porém com índice mitótico mais elevado que o CLI do tipo clássico. Pode ainda apresentar diferenciação apócrina ou histiocitóide, e pode também conter células em “anel-de-sinete”[41].

3) Carcinoma lobular invasivo tipo sólido - as células são semelhantes às do tipo clássico, porém crescem em lençóis ou placas celulares sólidas, geralmente um pouco mais pleomórficas e com índice mitótico mais elevado que o tipo clássico[41].

4) Carcinoma lobular invasivo tipo alveolar - as células encontram-se dispostas em agregados arredondados de pelo menos 20 células[41].

5) Carcinoma lobular invasivo tipo Tubulolobular - é uma variante caracterizada por se expressar tanto por formações tubulares pequenas (semelhante ao carcinoma tubular), quanto por células pequenas formando o padrão linear clássico do CLI[41].

6) Padrão misto - composto pela mistura do tipo clássico com uma ou mais das variantes histológicas previamente descritas nos itens 2, 3 e 4[41,48].

2.5.2.5. Gradação Histológica

A relevância do sistema de gradação histológica Nottingham para o CLI tem sido motivo de controvérsias e debates. Alguns estudos relatam o valor prognóstico limitado de se graduar o CLI[41,80,86], enquanto outros sugerem que graduar é um preditor independente da sobrevida da paciente.

O método de gradação histológica avalia três características tumorais: formação tubular como expressão de diferenciação glandular, o pleomorfismo nuclear e o índice mitótico. O índice mitótico é o componente do sistema de gradação mais útil como indicador da sobrevida no CLI, e uma elevada contagem mitótica está associada a um pior prognóstico. A maioria dos CLIs do tipo clássico são classificados como grau 2 (aproximadamente 76%), enquanto que os classificados grau 3, são na maioria do tipo não clássico[41].

2.5.2.6. Prognóstico e Fatores Preditivos

Apesar das características prognósticas favoráveis do CLI (baixo grau, receptor de estrogênio positivo, *HER2* negativo, baixo índice de proliferação), ainda há controvérsias se o prognóstico é diferente para os pacientes com CLI ou com CDI do tipo não especial. Muitos autores tem relatado um prognóstico mais favorável para as pacientes com CLI do que para as com CDI do tipo não especial enquanto outros não encontraram diferenças significativas ou encontraram um pior prognóstico para o CLI. O CLI tende a ter maior tamanho (> 5 cm), a estar em estágio mais avançado (estágios III e IV) e a ter mais linfonodos positivos do que o CDI do tipo não especial[41].

2.5.2.7. Aspectos de Imagem do Carcinoma Lobular Invasivo

2.5.2.7.1. Mamografia

A MMG tem uma menor sensibilidade na detecção do CLI quando comparado ao carcinoma invasor do tipo não especial (57% a 89%), com taxas falso-negativas altas, de até 19%[38]. Outros autores relatam também menores sensibilidades da MMG, variando de 57% a 81%[25,36,42,31].

É bem documentado que o grau de densidade do tecido fibroglandular é inversamente correlacionado à sensibilidade mamográfica. Quando o tecido mamário é descrito como heterogêneo ou extremamente denso, a sensibilidade da mamografia para a detecção dos tumores invasivos pode ser tão baixa quanto 30% a 48%[31].

Berg e cols.[5] relataram em seu trabalho realizado em 2004, sensibilidades da MMG de 81% para o CDI comparadas com 34% para o CLI, sendo que estes percentuais foram muito menores, de 60% e 11% respectivamente, quando foram consideradas apenas as mamas radiologicamente densas.

Um nódulo espiculado e com alta densidade é a manifestação mamográfica típica do carcinoma invasivo. Os tumores invasivos induzem na maioria das vezes à reação cirrosa que rompe a arquitetura normal do parênquima mamário, resultando nas margens espiculadas das lesões que são facilmente detectadas na MMG. A alta densidade central do nódulo também permite a detecção da lesão devido às diferenças de contraste entre a lesão maligna e o tecido mamário circunjacente normal[31].

Ao contrário de outros tumores invasivos, o CLI apresenta densidade mamográfica semelhante a do parênquima mamário circunjacente[25,36,53,66], o que se deve provavelmente à relativa pobreza de resposta desmoplásica ocasionada pelo tumor. A sensibilidade na detecção do CLI é baixa devido à falta de diferença significativa de densidade do tumor e do parênquima mamário circunjacente. Uma

característica destas lesões que causa dificuldade diagnóstica, reconhecida por todos os autores, é a falta de opacidade central ou de aumento de densidade. Hilleren e cols.[25] observaram que 50% dos nódulos espiculados do CLI tem uma opacidade menor ou igual a do parênquima mamário normal em todas as incidências realizadas. Mendelson e cols.[53] relataram que estes tumores podem inclusive conter áreas hipertransparentes, tornando sua detecção ainda mais dificil pela MMG. Assim, isto permite que eles sejam clamuflados pelo tecido mamário normal adjacente, apesar de estarem nas imagens de MMG, retardando em muito sua detecção.

Algumas séries relataram que até 53% dos tumores do tipo CLI se apresentam como nódulo espiculado na MMG[25,31,42], enquanto outros autores relatam que 68% desses tumores tem aspecto de assimetria focal ou de nódulo com margens não circunscritas[31,36]. Todos os autores referem que o nódulo circunscrito é uma apresentação rara do CLI, encontrada em menos de 1% dos tumores lobulares. Em geral, as lesões mamográficas mais comuns do CLI são os nódulos espiculados e as assimetrias focais mal definidas.

Além dos nódulos e assimetrias mal definidas, a forma mais comum de apresentação do CLI é a distorção arquitetural, que é responsável por 14% a 25% dos casos de CLI detectados mamograficamente[25,31,36,42]. A distorção arquitetural é identificada na MMG quando a arquitetura normal do parênquima mamário é distorcida mas não se identifica nódulo. Pode incluir espículas que se irradiam de um ponto central, retração focal ou mesmo distorção da extremidade do parênquima. Entretanto, em muitos casos esta distorção da arquitetura pode ser muito sutil e imperceptível. A distorção arquitetural é o terceiro achado mamográfico mais comum de cânceres de mama não palpáveis e corresponde a 45% dos cânceres de mama não detectados pelo exame[31].

Finalmente, as microcalcificações, que são facilmente detectadas na MMG devido à sua alta densidade que contrasta de forma importante com a menor densidade do parênquima mamário, sendo portanto claramente evidentes e identificáveis mesmo em tecido mamário extremamente denso, são raramente encontradas no CLI[68]. O percentual de lesões relatadas de CLI que estão

associadas a calcificações suspeitas é variável, e segundo os autores pode variar de 1% a 28%[31,36,42,53]. No estudo de Hilleren e cols.[25], 2% dos carcinomas lobulares infiltrantes mostraram calcificações suspeitas. Krecke e Gisvold[36] acharam calcificações suspeitas em apenas 1% de 185 casos de CLI do tipo puro.

Caracteristicamente, as células tumorais são encontradas ao redor dos ductos, sem obstruí-los. A falta de invasão ou obstrução ductal pode explicar porque as microcalcificações não são comumente vistas nesses tumores[25,66].

O padrão de crescimento e invasão do CLI com células em fila indiana e a ausência frequente das microcalcificações são responsáveis pela não detecção desses tumores pela MMG e pela USG por um longo tempo[31,63]. A aparência mamográfica do CLI é, portanto, perigosamente sutil, explicando a baixa sensibilidade do método em sua identificação. Devido a esses desafios diagnósticos é crucial que os radiologistas especializados em imagens de mama estejam muito atentos aos padrões atípicos do CLI.

2.5.2.7.2. Ultrassonografia

A USG das mamas é usada primariamente como uma ferramenta diagnóstica, sendo que as indicações mais frequentes são a suspeita de anormalidade encontrada na MMG, nódulo palpável ou área de espessamento na mama sem expressão no exame mamográfico. A USG foi utilizada inicialmente para a caracterização das lesões como sólida ou cística e para guiar as punções e biópsias daí advindas. Contudo, com a melhora tecnológica e estudos elaborando seu uso, a USG é também usada nos dias de hoje para distinguir lesões benignas de malignas[31].

Segundo Oliveira e cols[55] a USG tem um papel essencial na avaliação do CLI, com sensibilidades variando de 81% a 83% e fornece maior acurácia que a mamografia na avaliação das dimensões das lesões, e na detecção de multifocalidade, multicentralidade e linfonodopatias.

Lakhani e cols.[41] relataram que a USG detecta o CLI em 78% a 95% dos casos, embora o tamanho do tumor possa ser subestimado. Outros estudos relataram uma sensibilidade geral da USG em detectar o CLI de 68% a 98%[9,31,61,78]. Entretanto é importante observar que o percentual mais baixo relatado foi no trabalho de Paramagul e cols.[61], realizado em 1995, quando ainda eram utilizados transdutores com frequência de 7,5 MHz, muito mais baixa do que as que são utilizadas nos dias de hoje, que chegam a 18 MHz, propiciando melhor resolução de imagem.

Comparando as sensibilidades da MMG (11% a 81%) com a USG (68% a 98%) poderia parecer que a USG é superior. Estudos referem o uso da USG principalmente como ferramenta diagnóstica, complementar à MMG. Entretanto, atualmente já há recomendação do CBR desde 2017 de que pacientes com mamas densas, nas quais a MMG possa ser falso-negativa, devam ser submetidas anualmente a exame de USG de rastreamento, da mesma forma como já se realizam exames mamográficos tanto diagnósticos quanto de rastreamento. Butler e cols.[9], em 1999, investigaram se a USG poderia ser útil especificamente no caso dos tumores de CLI que são ocultos na MMG. E realmente, 73% dos tumores não visíveis na MMG foram identificados pela USG. Além disso, 92% dos tumores mamograficamente sutis foram validados pela USG direta.

O aspecto ultrassonográfico mais comum do CLI é o de nódulo hipoecoico, irregular, com sombra acústica posterior, ocorrendo em até 60% dos casos[9,31,78]. Os tumores lobulares também podem se manifestar apenas como área de sombra acústica posterior sem estar associada a nódulo visível definido. Selinko e cols.[78] descreveram que 15% dos tumores com diagnóstico de CLI apresentavam-se na USG como área mal definida, hipoecoica e heterogênea, sem margens delimitadas e sem sombra posterior significativa. O CLI raramente é visto na USG como nódulo circunscrito, o que é relatado em cerca de 2% a 12% dos tumores lobulares. Assim como a MMG, a USG pode falhar em detectar o CLI, sendo que mais de 10% dos tumores, são ocultos neste método[9,31,78].

Avanços tecnológicos na USG resultaram em melhora da resolução

das imagens e consequentemente na maior sensibilidade na detecção do CLI, e a expectativa é que esta melhora continue no futuro[31].

3. PACIENTES, MATERIAL E MÉTODO

3.1. Pacientes Estudadas

Os exames de MMG de 15 pacientes com diagnóstico histopatológico de CLI realizados na Unidade de Diagnóstico Mamário do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, entre 01 de janeiro de 2010 e 28 de fevereiro de 2018, foram analisados em estudo retrospectivo. Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes do sexo feminino apresentando na MMG de rastreamento ou diagnóstica lesões com confirmação histopatológica de CLI puro. Foram também analisados os exames de USG de 13 das 15 pacientes, com fins de correlação com a MMG, porém a não realização do exame não foi considerado critério de exclusão.

A idade das 15 pacientes variou de 40 a 86 anos (idade média de 63,8 anos). Os dados das 15 pacientes estão relacionados no Quadro 1.

Quadro 1 - Dados das 15 pacientes do estudo

Casos	Iniciais	Sexo	Idade
1	FLF	F	68
2	HSM	F	83
3	JGA	F	79
4	JS	F	58
5	JPSA	F	44
6	LSA	F	86
7	MCMS	F	76
8	MCA	F	62
9	MSGA	F	67
10	MESN	F	66
11	MMS	F	63
12	MBS	F	40
13	NGR	F	59
14	RCS	F	53
15	TCLB	F	53

Foram descritos os dados clínicos das 15 pacientes e correlacionados aos achados nos dois métodos de imagem.

3.2. Técnica do Exame de Mamografia e Documentação

Os exames de MMG foram realizadas nas 15 pacientes de acordo com a portaria da qualidade (531) do Ministério da Saúde, utilizada no Programa Nacional de Qualidade de Imagem vigente no país, em mamógrafos (Hologic Lorad, Pyramid Medical Systems, Inc Danbury, CT, USA) e (Senographe DMR, GE Medical Systems, WI, USA) acoplados ao sistema CR de digitalização de imagens (Kodak DirectView Elite CR System, Carestream Health Inc., NY, USA e CR 85-X, AGFA Healthcare N.V., Peissenberg, Alemanha).

Foram realizadas as incidências convencionais, crânio-caudal (CC) e médio-lateral oblíqua (MLO) e, se necessário, para esclarecimento de algum achado nas imagens, foram realizadas incidências adicionais complementares como perfil, crânio-caudal forçada medial ou lateral, *cleavage*, e incidências com manobras como compressão focal com ampliação em CC ou perfil e, roladas medial ou lateral.

Todos os exames foram documentados em filmes radiográficos específicos para mama e analisados em monitores de alta resolução Software AGFA modelo Barco de 5 megapixels e Software Carestream modelo Totoku de 5 megapixels.

3.3. Técnica do Exame de Ultrassonografia e Documentação

Treze pacientes com achados na MMG realizaram USG diagnóstica (Logic 5, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, EUA), com sonda linear multifrequencial de 7,5 - 12 MHz. A técnica do exame consistiu na varredura das mamas nos planos axial e sagital e, das axilas. Foram realizadas medidas das lesões mamárias e dos linfonodos axilares alterados nos eixos longitudinal e anteroposterior. Todas as lesões encontradas foram documentadas em papel filme.

3.4. Interpretação das Imagens e Coleta de Dados

As imagens da mamografia e da USG foram interpretadas por três radiologistas especialistas em imagem de mama, com experiência maior que 15 anos.

Os resultados dos exames mamográficos e ultrassonográficos foram correlacionados com os resultados histopatológicos dos fragmentos das *core*-biópsias guiadas por USG ou estereotaxia, e das peças cirúrgicas.

As lesões suspeitas identificadas nos dois métodos de imagem foram descritas e classificadas em Categorias 4 e 5 de acordo com o léxico do sistema BI-RADS® , seguindo as determinações da última e 5ª edição publicada pelo ACR em 2013[1]. Os exames realizados antes de 2013 foram revisados e a descrição destas lesões foi adaptada ao léxico da 5ª edição do BI-RADS® de 2013.

Nos exames de MMG foram avaliados:

1 - o tipo de lesão, se nódulo, assimetria focal ou global, e distorção arquitetural, podendo haver combinação de mais de um tipo na mesma paciente.

2 - as características morfológicas dos nódulos quanto à forma, à margem, à densidade e às dimensões.

3 - a presença e o tipo e distribuição das microcalcificações.

4 - a localização das lesões nos quadrantes.

5 - os achados associados, como espessamento e retração da pele, retração da papila, e distorção arquitetural associada à lesão principal, redução do volume mamário e, linfonodopatia axilar.

Nos exames de USG foram avaliados:

1 - o tipo de lesão, se nódulo ou sombra sem nódulo associado.

2 - as características morfológicas dos nódulos quanto à forma, à margem, e às dimensões.

3 - a localização das lesões nos quadrantes.

4. RESULTADOS

4.1. Achados do CLI na Mamografia

Foram encontrados 3 tipos de lesões principais na MMG das 15 pacientes estudadas, no total de 19 achados, correspondendo a 7 assimetrias (36,8%), sendo 6 focais (31,6%) e 1 global (5,2%), 7 distorções arquiteturais (36,8%) e 5 nódulos (26,2%).

As microcalcificações foram observadas em 4 dos 19 achados (21%), ocorrendo em 3 das 6 assimetrias focais e em 1 das distorções arquiteturais.

Dez lesões (52,6%) comprometeram a mama esquerda, e 9 (47,4%) a mama direita.

As mamografias foram classificadas em Categoria 4 BI-RADS® em 5 pacientes (33,3%), e Categoria 5 BI-RADS® em 10 (66,7%).

A indicação clínica informada nas requisições dos exames de MMG das 15 pacientes foram: massa palpável em 10 casos (66,7%), retração da pele em 4 casos (26,7%), retração do complexo areolopapilar (CAP) em 4 casos (26,7%), espessamento palpável em 3 casos (20%), espessamento da pele em 2 casos (13,3%) e diminuição do volume mamário em 2 casos (13,3%).

Os achados na MMG, a Categoria BI-RADS® e as indicações clínicas das 15 pacientes estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Casos, Achados na MMG, Categoria BI-RADS® e Indicações Clínicas (n=15)

Casos	Achado na MMG	Categoria BI-RADS®	Indicações clínicas
1	nódulo	5	sem sinais ou sintomas
2	AF + MCFs	5	espessamento palpável no QSL, espessamento da pele da ME
3	AF + MCFs	5	nódulo palpável na RRA, espessamento e retração da pele e do CAP da MD
4	nódulo	5	nódulo palpável na ME
5	nódulo	4	espessamento palpável no QSL da MD
6	AG	5	redução do volume, nódulo palpável, retração da pele e do CAP da ME
7	DA + DA	4	espessamento na UQS da ME
8	nódulo + AF	5	nódulo palpável no QSM da MD
9	nódulo	5	nódulo palpável na UQL e desvio do CAP da MD
10	DA	5	nódulo palpável no QSL, retração da pele e do CAP da ME
11	DA + MCFs	4	nódulo palpável no QSM da ME
12	AF	4	nódulo palpável no QSL da MD
13	AF + MCFs AF	4	sem sinais ou sintomas
14	DA	5	nódulo palpável no QSL, redução do volume e retração da pele da ME
15	DA + DA	5	nódulo palpável na ME
Total	19		

Abreviaturas: AF=assimetria focal; MCFs=microcalcificações; AG=assimetria global; DA=distorção arquitetural; CAP=complexo areolopapilar; QSL=quadrante superior lateral; RRA=região retroareolar; UQS=união dos quadrantes superiores; QSM=quadrante superior medial; UQL=união dos quadrantes laterais; MD=mama direita; ME=mama esquerda.

Os nódulos encontrados na MMG estão relacionados na Tabela 2.

Tabela 2 – Características dos Nódulos na Mamografia (n=15)

Caso	Lesão	Forma	Margem	Densidade	Dimensões	Localização
1	Nódulo	irregular	espiculada	maior	17 x 17 mm	UQL ME
4	Nódulo	irregular	indistinta	igual	60 x 45 mm	RRA/QSL ME
5	Nódulo	irregular	indistinta	igual	12 x 10 mm	QSL MD
8	Nódulo	irregular	espiculada	maior	26 x 15 mm	QSM MD
9	Nódulo	irregular	espiculada	igual	12 x 8 mm	UQL MD

Total = 5

Abreviaturas: ME = mama esquerda; MD = mama direita; UQL = união dos quadrantes laterais; RRA = região retroareolar; QSL = quadrante superior lateral; QSM = quadrante superior medial.

Os cinco nódulos encontrados nos casos 1, 4, 5, 8 e 9, apresentaram forma irregular, sendo a margem espiculada em 3 casos (60%) e indistinta em 2 (40%) (Figuras 2 e 3).

Os nódulos tinham densidade igual ao do parênquima mamário circunjacente em 3 casos (60%) e maior que a densidade do parênquima em 2 (40%) (Figuras 2 e 3).

O maior eixo dos nódulos variou de 12 mm a 60 mm, com valor médio de 25,4 mm.

Dos 5 nódulos, 2 (40%) se localizaram na união dos quadrantes laterais (UQL), 1 (20%) no quadrante superior lateral (QSL) / região retroareolar (RRA), 1 (20%) no quadrante superior lateral (QSL), e 1 (20%) no quadrante superior medial (QSM).

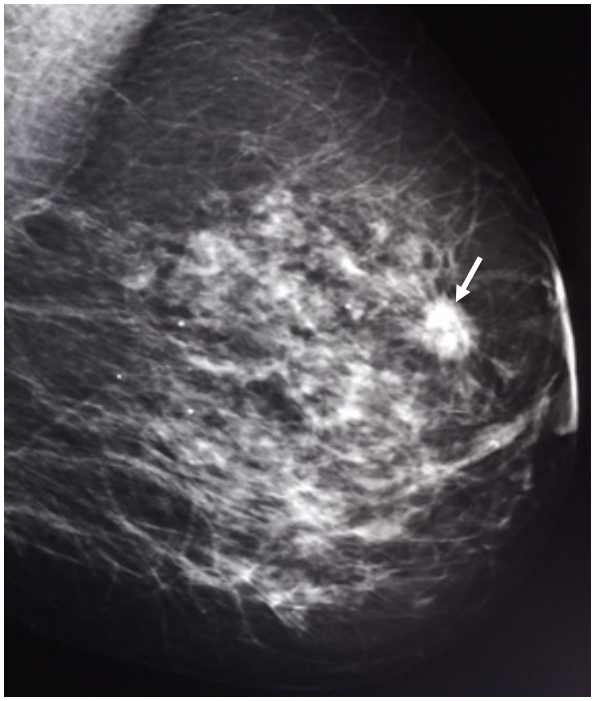

Figura 2 – Caso 1 – MMG, incidência MLO da mama esquerda mostra nódulo com forma irregular e margem espiculada, com densidade maior que a do parênquima circunjacente (seta).

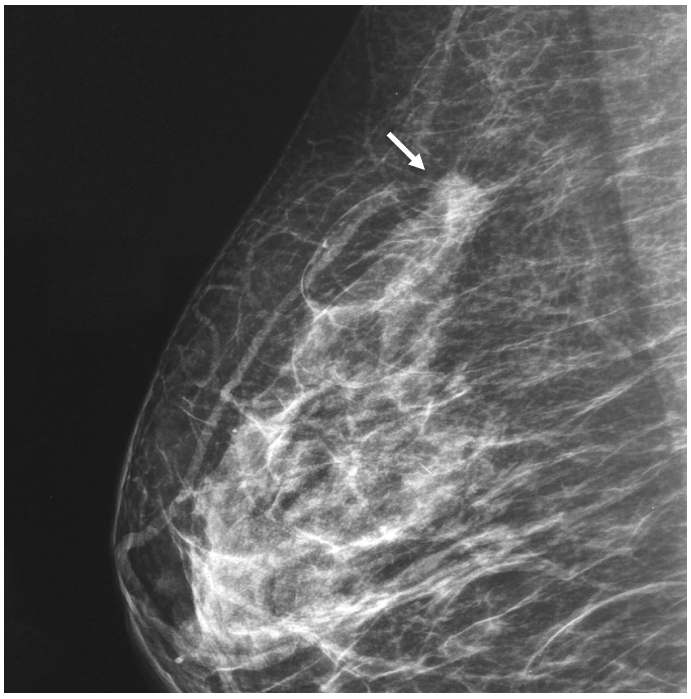

Figura 3 – Caso 5 – MMG, incidência MLO da mama direita mostra nódulo com forma irregular e margem indistinta, com densidade igual a do parênquima circunjacente (seta).

As assimetrias focais, a assimetria global e o tipo e distribuição das microcalcificações associadas às assimetrias encontradas na MMG das 15 pacientes estão relacionadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Características das Assimetrias – Focal e Global na Mamografia (n=15)

Caso	Achado	Microcalcificações		Localização
		Tipo	Distribuição	
2	AF + MCFs	pleomórficas finas	agrupadas	QSL da ME
3	AF + MCFs	pleomórficas finas	agrupadas	RRA da MD
6	AG	na	na	ME
8	AF	na	na	QSL da MD
12	AF	na	na	QSL da MD
13	AF	na	na	UQL da MD
13	AF + MCFs	puntiformes	agrupadas	QSL da MD
Total	7			

Abreviaturas: AF=assimetria focal; MCFs=microcalcificações; AG=assimetria global; na=não se aplica; QSL=quadrante superior lateral; RRA=região retroareolar; UQL=união dos quadrantes laterais; MD=mama direita; ME=mama esquerda.

Encontramos 6 assimetrias focais, sendo uma em cada um dos Casos 2, 3, 8 e 12 e, duas no Caso 13. No Caso 6 foi observada assimetria global.

Cinco assimetrias focais comprometeram a mama direita, duas delas na mesma mama da paciente do Caso 13 (Figura 4), e apenas uma na mama esquerda no Caso 2.

Três das 6 assimetrias focais apresentaram microcalcificações, observadas nos Casos 2, 3 e 13. As microcalcificações mostraram distribuição agrupada e duas delas tinham morfologia pleomórfica fina, nos Casos 2 e 3, e a outra, morfologia puntiforme no Caso 13 (figura 5).

Das 6 assimetrias focais, 4 (66,6%) se localizaram no QSL, 1 (16,7%) na RRA/QSL e 1 (16,7%) na UQL.

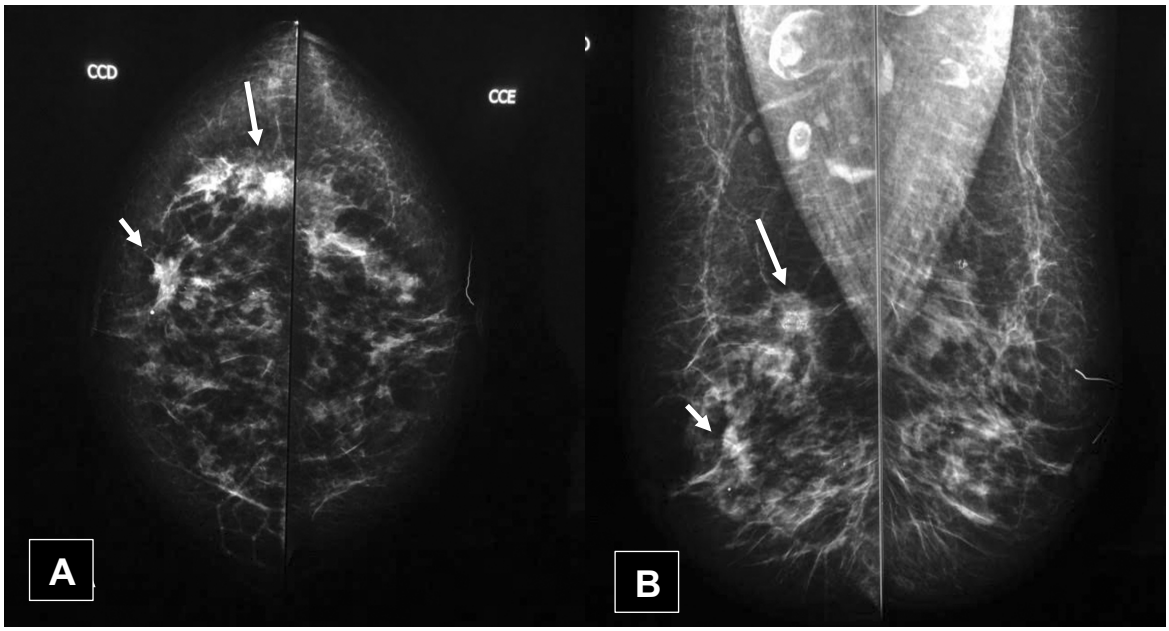

Figura 4 – Caso 13 – MMG em (A) CC e (B) MLO mostra duas áreas de assimetria focal na mama direita, no QSL, com microcalcificações agrupadas (setas longas) e na UQL (setas curtas).

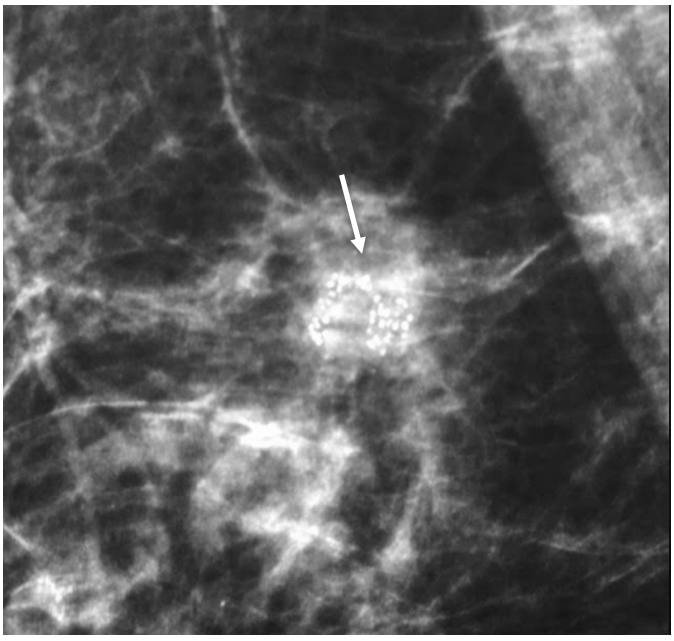

Figura 5 – Caso 13 – MMG em MLO com magnificação mostra em detalhe as microcalcificações puntiformes agrupadas (seta) dentro da assimetria focal descrita na Figura 4.

A assimetria global comprometeu a mama esquerda da paciente do Caso 6 (Figura 6), que apresentava importante redução de volume da mama, espessamento e retração da pele, retração da papila e distorção arquitetural.

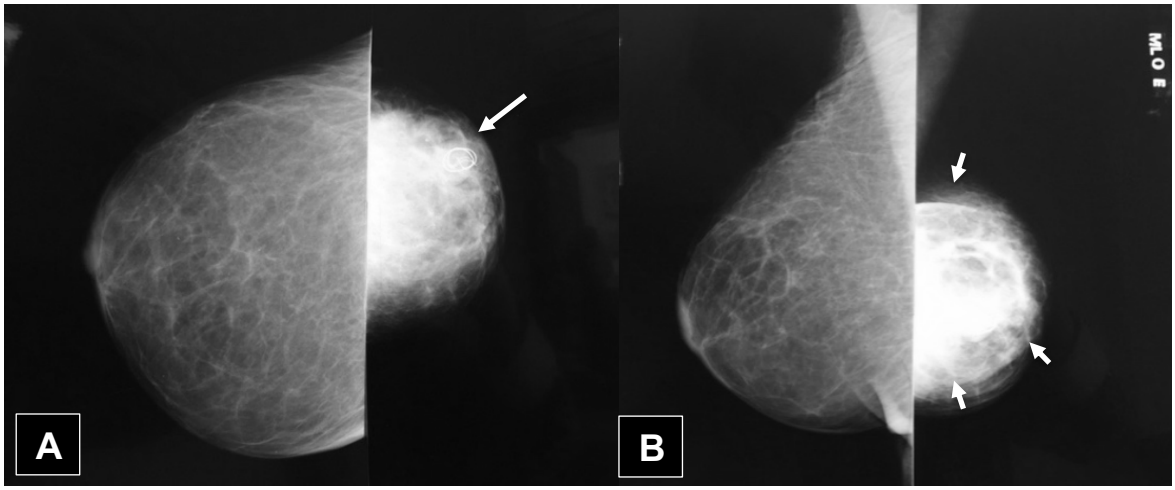

Figura 6 - Caso 6 - MMG - em (A) CC e (B) MLO mostram importante redução de volume da mama esquerda com assimetria global, retração da papila (seta longa) marcada na incidência CC, espessamento e retração da pele (seta curta) e distorção arquitetural.

As distorções arquiteturais encontradas na MMG estão relacionadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Características das Distorções Arquiteturais na Mamografia (n=15)

Caso	Achado	Microcalcificações		Localização
		Tipo	Distribuição	
7	DA	na	na	QSM da ME
7	DA	na	na	QSM da ME
10	DA	na	na	QSL da ME
11	DA + MCFs	puntiformes	agrupadas	QSM da ME
14	DA	na	na	QSL/RRA/QSM da MD
15	DA	na	na	RRA da MD
15	DA	na	na	QIL da ME
Total	7			

Abreviaturas: DA=distorção arquitetural; MCFs=microcalcificações; na=não se aplica; MD=mama direita; ME=mama esquerda; QSM=quadrante superior medial; QSL=quadrante superior lateral; RRA=região retroareolar; QIL=quadrante inferior lateral.

As 7 distorções arquiteturais foram observadas em cinco pacientes, duas nos Casos 7 e 15, e uma nos Casos 10, 11 e 14, cada.

Das 7 distorções arquiteturais, apenas uma (Figura 7) estava associada a microcalcificações puntiformes agrupadas, tênues, observada no Caso 11, no QSM da mama esquerda melhor observada na incidência com magnificação (Figura 8).

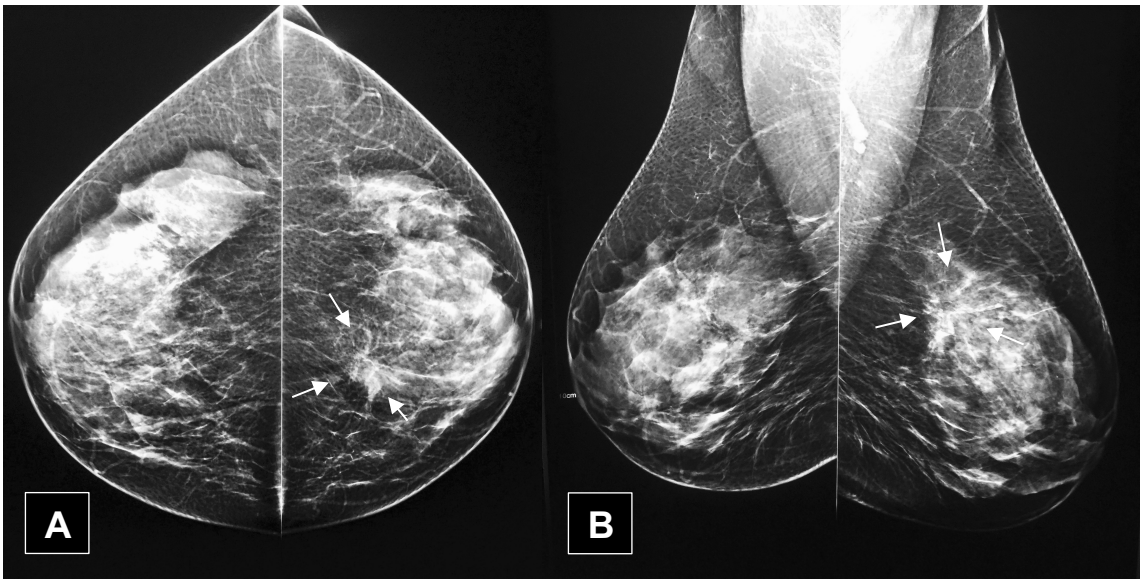

Figura 7 - Caso 11 – MMG em (A) CC e em (B) MLO mostra distorção arquitetural (setas) com microcalcificações agrupadas puntiformes e tênues no QSM da mama esquerda, melhor definidas na Figura 8.

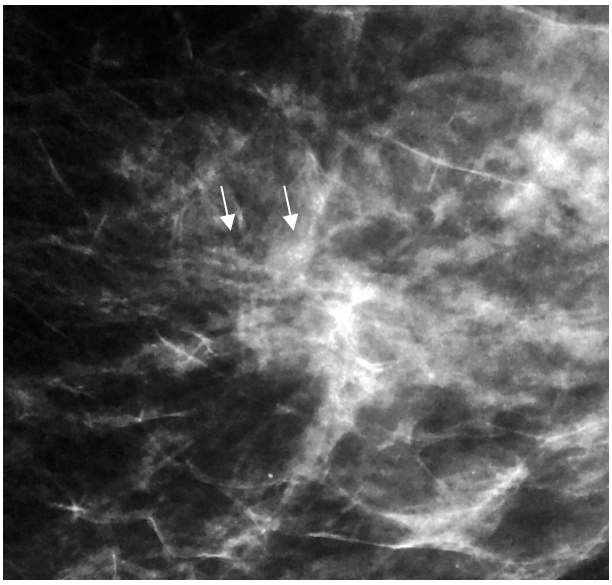

Figura 8 – Caso 11 – MMG – ampliação da mama esquerda, mostrando em definição as microcalficações tênues descritas na Figura 7 (setas).

Três distorções arquiteturais (42,8%) se localizaram no QSM, 1 (14,3%) no QSL, 1 (14,3%) no quadrante inferior lateral (QIL), 1 (14,3%) na RRA, e 1 (14,3%) no QSL/RRA/QSM.

Os achados associados encontrados na MMG, os casos, o número e o percentual de cada achado estão relacionados na Tabela 5.

Tabela 5 – Achados Associados na Mamografia (n=15)

Tipos	Casos	Nº achados	%
Distorção arquitetural	1,2,3,4,6,9,10,14,15 D	9	21,9
Retração e desvio do CAP	2,3,4,6,9,10,14,15 D	8	19,5
Espessamento da pele	1,3,4,6,10,14,15 D	7	17,1
Retração da pele	1,3,6,9,10,14,15 D	7	17,1
Linfonodopatia axilar	4,7,8,12,15 D	5	12,2%
Redução do volume mamário	2,3,6,15 D	4	10%
Total		40	

Abreviações: CAP=complexo areolopapilar; 15 D=Caso 15 à Direita

Nos 40 achados associados encontramos: distorção arquitetural como achado associado à lesão principal em 9 casos (21,9%), retração da papila em 8 (19,5%), espessamento e retração da pele em 7 casos cada (17,1%). Estes achados estão exemplificados na Figura 9.

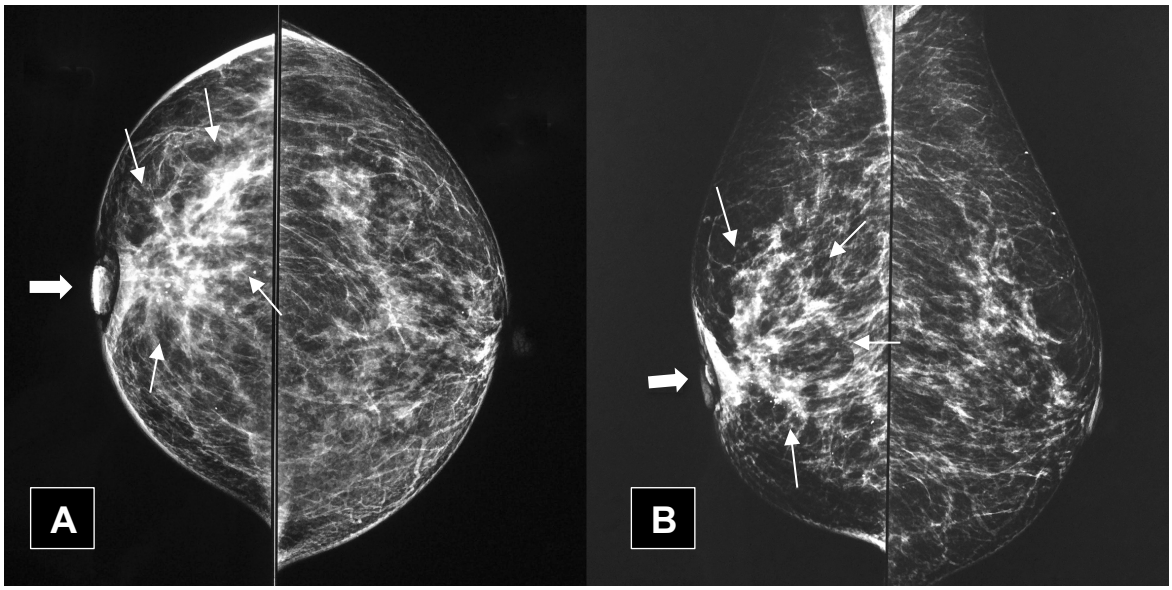

Figura 9 – Caso 3 – MMG em (A) CC e em (B) MLO mostram assimetria focal (setas longas) na RRA/QSL da mama direita e achados associados: espessamento e retração da pele areolar e da papila (setas curtas), distorção arquitetural, e redução do volume da mama direita.

A linfonodopatia foi avaliada em 15 das 16 axilas das 15 pacientes, já que no Caso 15, a doença foi bilateral. Não foi realizado estudo histopatológico de comprometimento linfonodal no Caso 3 porque a paciente, após o diagnóstico da lesão mamária, optou por continuar a investigação e o tratamento em outra instituição. Nas 15 axilas avaliadas, o estudo histopatológico foi positivo em 8 casos (53,3%). A MMG demonstrou linfonodos suspeitos em 5 casos correspondendo aos Casos 4, 7, 8, 12 e 15 à direita, sendo que o Caso 15 à direita se mostrou falso-positivo (20%). Já nos 10 casos (66,7%) considerados negativos pela MMG (Casos 1, 2, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 14 e 15 à esquerda), 4 (40%) se mostraram falso-negativos (Casos 2, 6, 10 e 14). Ver exemplos na Figura 10.

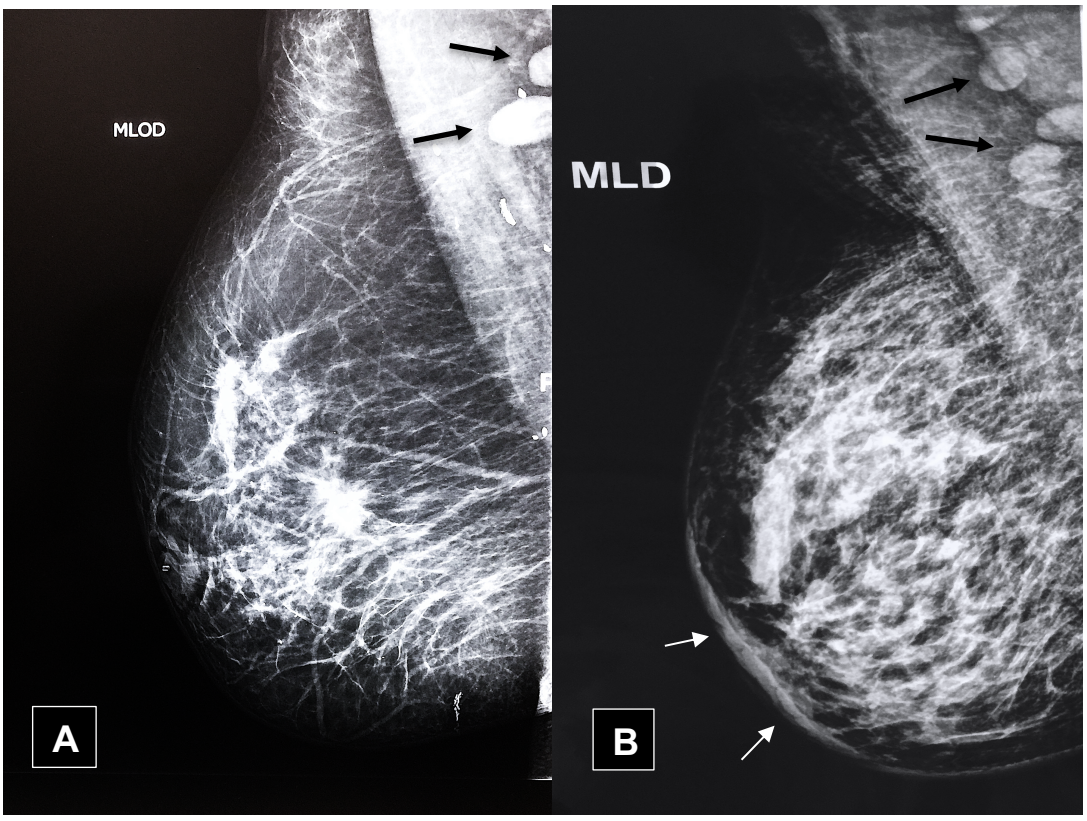

Figura 10 – Achados associados - em (A) Caso 8 e em (B) Caso 15 à direita - MMG em MLO da mama direita, em ambos os casos, mostram linfonodos aumentados e sem hilo adiposo, mais densos em (A), nas regiões axilares (setas pretas). Em (A) resultado histopatológico positivo, e em (B) negativo. Em (B) há também espessamento da pele e retração da papila (setas).

Descrevemos também a redução do volume mamário em 4 (10%) dos 40 achados associados, e que se apresentou em graus variados de comprometimento da mama, sendo moderada na mama direita do Caso 3 (Figura

9) e acentuada, na mama esquerda do Caso 6 (Figura 6). Este achado ocorreu em 25% das 16 mamas estudadas já que a paciente do Caso 15 apresentou doença bilateral. A redução do volume mamário, apesar de não descrita nos achados associados do léxico BI-RADS®, foi incluida neste trabalho devido ao número encontrado ser considerado significativo.

4.2. Achados do CLI na Ultrassonografia

Treze das 15 pacientes realizaram USG que mostrou 22 achados, sendo 12 (54,5%) na mama esquerda e 10 (45,5%) na mama direita.

Os achados ultrassonográficos corresponderam a 20 (90,9%) nódulos, sendo 17 (77,3%) únicos e 3 (13,6%) múltiplos e confluentes, e 2 sombras sem nódulo associado (9,1%).

Apesar de não constar na nomenclatura BI-RADS®, o tipo de lesão ultrassonográfica que descrevemos como sombra sem nódulo associado, já foi descrito na literatura[9,65,78] e, por isso, incluímos neste estudo. Este achado foi encontrado na mama esquerda da paciente do Caso 15.

Todos os 20 nódulos apresentaram forma irregular e margem não circunscrita, sendo espiculada em 8 casos (40%), microlobulada em 6 casos (30%), angulada em 5 casos (25%), e indistinta em 1 caso (5%).

O sinal ultrassonográfico da *Golden Gate,* descrito por Stravos e cols.[83], que corresponde ao crescimento do tumor anteriormente invadindo os ligamentos de Cooper e, que se traduz na USG como imagem em tenda hipoecoica com vértice anterior devido ao aspecto espiculado da margem da lesão, foi encontrado nos 8 (40%) nódulos descritos com este tipo de margem, nos Casos 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11 e 15.

Na Figura 11 observam-se quatro dos 8 nódulos que apresentaram esta característica morfológica na USG.

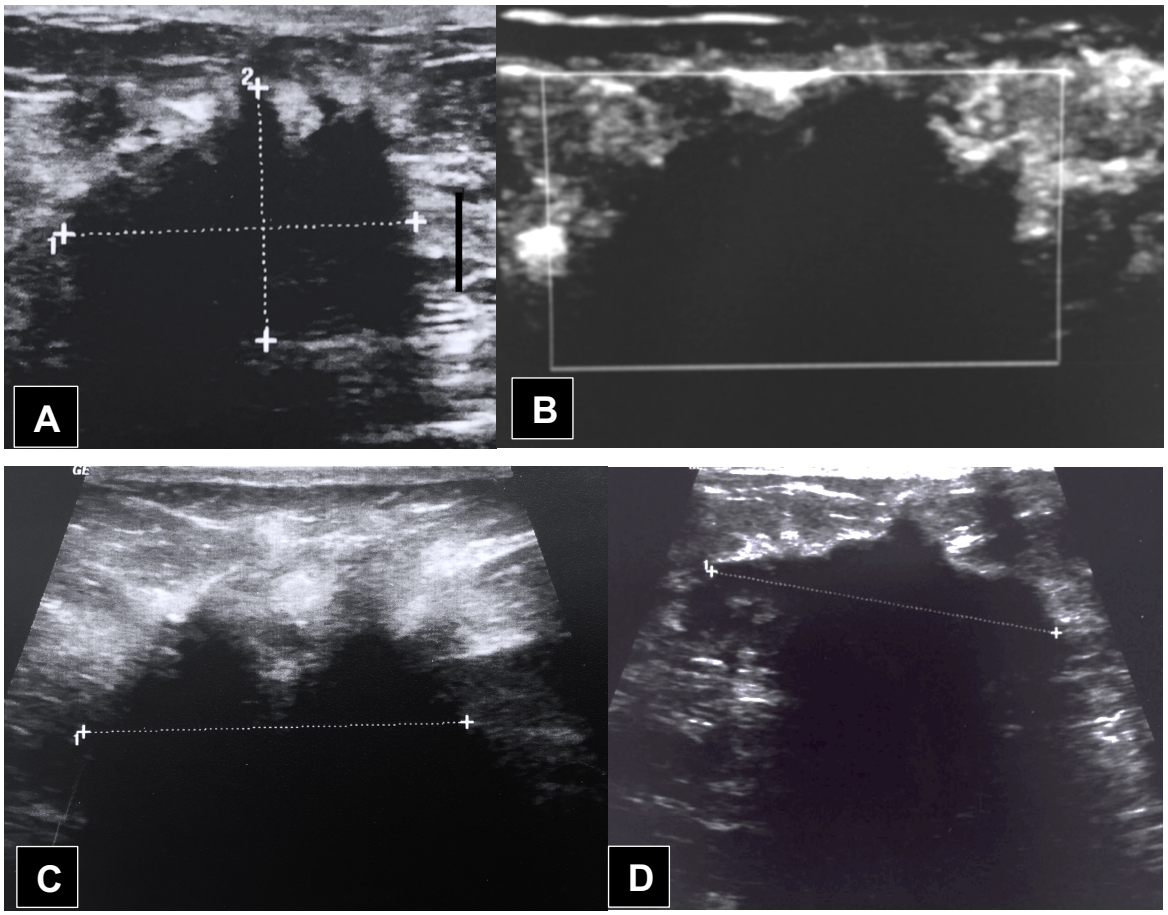

Figura 11 – Em (A) Caso 3, em (B) Caso 4, em (C) Caso 9 e em (D) Caso 10, a USG mostra nódulos hipoecoicos, não circunscritos, com forma irregular e margem espiculada. As espiculações infiltram o tecido circunjacente, com aspecto descrito como o *Golden Gate Sign*, caracterizando invasão dos ligamentos de Cooper.

Todos os nódulos apresentaram a ecotextura hipoecoica (exemplos na Figura 11).

Treze (65%) nódulos apresentaram a orientação paralela à pele e 7 (35%) orientação não paralela ou verticalizada.

Dezesseis dos 17 nódulos únicos e dois dos três nódulos múltiplos e confluentes exibiram sombra posterior (90%).

A Figura 12 mostra nódulo com orientação vertical sem sombra posterior no Caso 5 e orientação horizontal com sombra posterior no Caso 11.

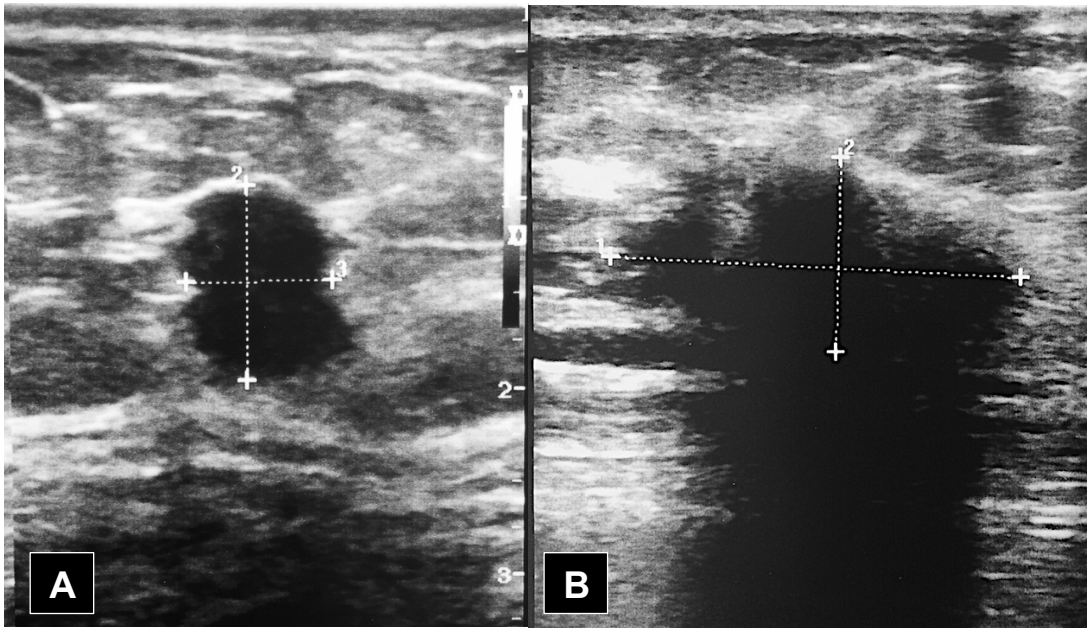

Figura 12 - USG mostra nódulos hipoecoicos não circunscritos, em (A) Caso 5, nódulo mais alto do que largo (orientação vertical) sem sombra posterior e em (B) Caso 11, nódulo mais largo do que alto (orientação horizontal) e com forte sombra posterior.

O tamanho dos 20 nódulos variou de 10 a 60 mm no maior eixo, com valor médio de 25 mm, o menor deles correspondendo ao caso 12, que mediu 8 x 4 mm, e o maior, ao caso 4, que mediu 60 x 40 mm nos eixos longitudinal e anteroposterior.

Seis nódulos (30%) se localizaram no QSM, 5 (25%) na RRA, 4 (20%) no QSL, 2 (10%) na UQL, 1 (5%) na RRA/QSL, 1 (5%) no QSL/união dos quadrantes superiores (UQS), e 1 (5%) no QIL.

As duas áreas de sombra sem nódulo associado foram encontradas na mesma paciente (Caso 15), e comprometeram uma grande extensão dos quadrantes laterais da mama esquerda, entre 1 e 3 h (QSL à UQL) medindo 30 mm no maior eixo, e, entre 3 e 5 h (UQL ao QIL) medindo 40 mm no maior eixo (Figura 13). Este foi um dos casos de CLI multifocal e multicêntrico observado na

mama esquerda e o único com comprometimento bilateral, pois também apresentava 2 nódulos de CLI na mama direita.

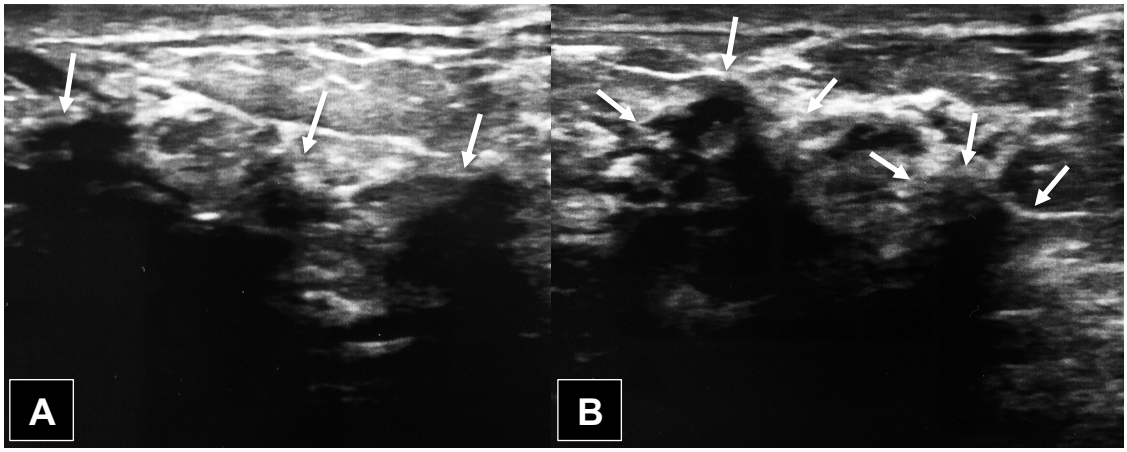

Figura 13 – Caso 15 - USG da mama esquerda mostra áreas de sombra sem nódulo definido em (A) na UQL-QIL, 3-5 h (setas) e em (B) no QSL-UQL, 1-3 h com aspecto de extensão em “guarda-chuva” (setas).

Microcalcificações foram encontradas apenas no caso 13, correspondendo a 4,5% do total de lesões encontradas na USG, e foram identificadas porque se situavam dentro de um dos nódulos localizado no QSL da mama direita (Figura 14).

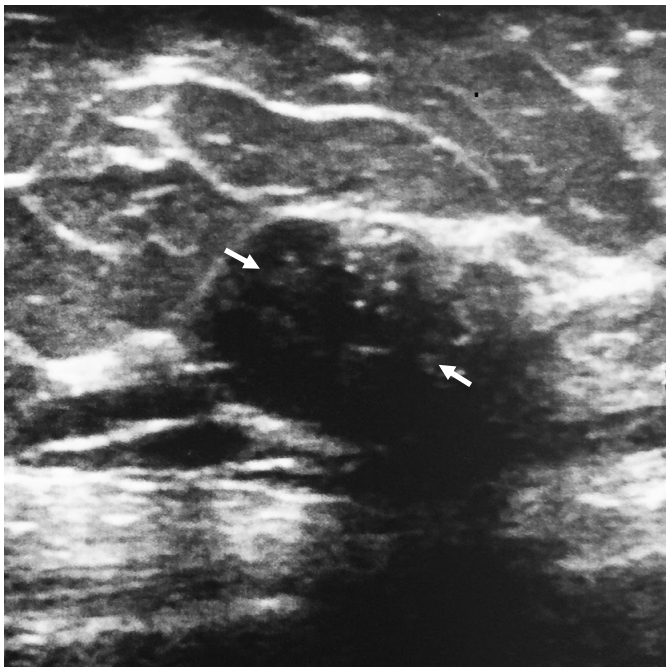

Figura 14 – Caso 13 - Nódulo não circunscrito com margem indistinta, hipoecoico, com sombra posterior e microcalcificações (setas).

As características dos 22 achados na USG estão relacionadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Achados e Características Morfológicas na USG (n=13)*

Casos	Achado	Forma	Margem	Orientação	Padrão de eco	Ecos posteriores	Dimensões (mm)	Localização
3	nódulo	irregular	espiculada	paralela	hipoecoico	sombra	24 x 18	RRA MD
4	nódulo	irregular	espiculada	paralela	hipoecoico	sombra	60 x 40	RRA/QSL ME
5	nódulo	irregular	microlobulada	não paralela	hipoecoico	sombra	14 x 13	QSL MD
6	nódulo	irregular	espiculada	não paralela	hipoecoico	sombra	30 x 20	RRA ME
7	nódulo	irregular	microlobulada	não paralela	hipoecoico	sombra	14 x 18	QSM ME
	nódulo	irregular	microlobulada	paralela	hipoecoico	sombra	15 x 12	QSM ME
	nódulo	irregular	microlobulada	não paralela	hipoecoico	sombra	12 x 18	QSM ME
8	nódulo	irregular	espiculada	não paralela	hipoecoico	sombra	14 x 14	QSM MD
9	nódulo	irregular	espiculada	paralela	hipoecoico	sombra	42 x 18	UQL MD
10	nódulo	irregular	espiculada	paralela	hipoecoico	sombra	39 x 30	QSL ME
11	nódulo	irregular	espiculada	paralela	hipoecoico	sombra	28 x 14	QSM ME
12	nódulo	irregular	angulada	paralela	hipoecoico	sombra	20 x 14	UQL MD
	nódulo	irregular	angulada	paralela	hipoecoico	sem sombra	8 x 4	QSL MD
13	nódulo	irregular	indistinta	paralela	hipoecoico com MCFs	sombra	21 x 13	QSL MD
	nódulo	irregular	angulada	paralela	hipoecoico	sombra	18 x 10	RRA MD
14	nódulos confluentes	irregular	microlobulada	paralela	hipoecoico	sombra	30 x 11	QSM ME
	nódulos confluentes	irregular	angulada	paralela	hipoecoico	sombra	40 x 15	RRA ME
	nódulos confluentes	irregular	angulada	paralela	hipoecoico	sem sombra	38 x 30	QIL ME
15	nódulo	irregular	espiculada	não paralela	hipoecoico	sombra	13 x 13	RRA MD
	nódulo	irregular	microlobulada	não paralela	hipoecoico	sombra	8 x 10	QSL/UQS MD
	sombra sem nódulo	na	na	Na	na	na	40	QIL-UQL ME
	sombra sem nódulo	na	na	Na	na	na	30	QSL-UQL ME
Total	22							

Abreviações: MCFs=microcalcificações; RRA=região retroareolar; QSL=quadrante superior lateral; QSM=quadrante superior medial; UQL=união dos quadrantes laterais; QIL=quadrante inferior lateral; na=não se aplica; MD=mama direita; ME=mama esquerda.
* As pacientes dos casos 1 e 2 não realizaram USG.

Os resultados obtidos nos exames de mamografia e de ultrassonografia foram concordantes entre as três radiologistas que avaliaram as lesões, após análise e consenso.

5 – DISCUSSÃO

5.1. Aspectos Clínicos do CLI

A apresentação clínica mais comum do CLI é massa palpável ou espessamento do tecido mamário, frequentemente de delimitação imprecisa e dimensões subestimadas ao exame físico. Segundo Schelfout e cols.[77] no estudo de 28 mulheres com CLI publicado em 2004, apenas em 52% dos casos foi evidenciada massa palpável suspeita ao exame físico, enquanto que Selinko e cols.[78] encontraram 82%, no estudo de 62 mulheres. Alguns casos de CLI são de fácil suspeição ao exame clínico, enquanto outros se apresentam apenas como um vago espessamento palpável ou podem ser completamente assintomáticos e não detectados[25]. Porter e cols.[65] relataram no trabalho publicado em 2014, quando estudaram por mamografia e USG 361 pacientes com CLI, que 29,4% das mulheres não tinham sintomas ou sinais clínicos. No nosso estudo, apenas duas das 15 (13,3%) pacientes com CLI realizaram mamografia com indicação de rastreamento e, portanto, não apresentavam sinais e/ou sintomas mamários. O percentual mais alto de mulheres com sintomas ou sinais clínicos observado em 13 das nossas 15 pacientes (86,7%), pode ser explicado novamente pelo fato das pacientes chegarem ao nosso Serviço com a doença em estágio mais avançado. Segundo Porter e cols.[65], massa ou espessamento palpáveis foram os achados clínicos mais encontrados em 230 de 361 mulheres com CLI, correspondendo a 63,7% dos casos totais e a 90,2% das mulheres com CLI que apresentavam sinais ou sintomas. Nas treze das 15 pacientes do nosso estudo que realizaram mamografia diagnóstica (86,7%), a massa palpável foi o achado de exame físico mais comum, sendo encontrada em 10 casos (76,9%), seguido por 3 casos (23,1%) de espessamento do parênquima de limites mal definidos.

A idade média das 15 pacientes com CLI do nosso estudo foi de 63,8 anos, estando dentro do relatado na literatura, que é entre 57 e 65 anos, e levemente maior que nas pacientes com CDI, cuja maior incidência ocorre entre os 50 e 60 anos[5,52]. No trabalho de Porter e cols.[65], a idade média de 361 mulheres com CLI foi de 59 anos, e Selinko e cols.[78] descreveram-na aos 58 anos, no estudo de 62 mulheres.

Outros achados clínicos relatados por Porter e cols.[65] foram: retração da pele (1,9%), retração do CAP (1,6%) e alteração da forma da mama (0,8%). No nosso estudo encontramos espessamento e retração da pele em 5 casos (33,3%), retração do CAP em 4 casos (26,7%), e redução do volume mamário em 5 casos (33,3%). Le Gal e cols.[42], descreveram em 1992, no estudo sobre as características mamográficas de 341 casos com este tipo de câncer, que retração do CAP foi encontrada mais comumente nas pacientes com CLI do que em outros tipos de carcinoma, correspondendo a 26% dos casos. Portanto, a retração do CAP observada em nosso estudo foi similar ao descrito pelo autor.

5.2. Aspectos do CLI na Mamografia

O CLI frequentemente se apresenta como doença de difícil diagnóstico clínico e de investigação por imagem, resultando em sensibilidade mais baixa do que o CDI no diagnóstico por métodos de imagem convencionais[77]. Tipicamente, a sensibilidade da MMG em detectar o CLI é baixa, variando de 57% a 81%, e é uma das causas mais importantes de MMG falso-negativa[9,24,25,31,36,42,61,66,78]. Na literatura, as taxas falso-negativas da MMG variam amplamente segundo diversos autores (19%[32], 30%[57], 43%[39], e 66%[5]). Segundo Schelfout e cols.[77], Hilleren e cols.[25], e Krecke e cols.[36], a taxa de resultados falso-negativos nas mamografias de pacientes com mamas densas, varia de 16% a 43%. Porter e cols.[65] referem que a MMG é negativa em 29,9% dos CLIs. No nosso estudo, não foi possível avaliar a sensibilidade da MMG já que o estudo foi retrospectivo e já se conhecia o diagnóstico de CLI em todas as pacientes quando foram analisados os exames mamográficos. Entretanto, as pacientes que foram submetidas à cirurgia apresentavam lesões mais extensas do que as descritas na MMG, mostrando uma menor sensibilidade do método no diagnóstico do CLI. A dificuldade em se detectar o CLI no exame mamográfico tem sido atribuída a dois principais fatores, que decorrem de suas características histológicas. O primeiro se deve ao fato de que a densidade do CLI no exame mamográfico é semelhante àquela do parênquima mamário normal[25,36,53], o que pode ser atribuído à relativa pobreza da resposta desmoplásica encontrada neste tumor. O segundo fator é o padrão infiltrativo de invasão em fila indiana das células malignas do CLI, fazendo com

que o tumor muitas vezes não tenha expressão neste exame. Hilleren e cols.[25] sugeriram que a tendência do CLI de crescer em focos multicêntricos com tecido normal entre eles contribui para sua relativa baixa densidade na MMG. A perda da E-caderina na maioria dos CLIs resulta em menos células cancerosas e maior quantidade de gordura com baixa densidade por unidade de volume do tumor, comparado aos CDIs, que são compactos, densos e relativamente opacos aos raios X, e possivelmente mais facilmente palpáveis[65]. Tais achados são responsáveis pela baixa sensibilidade da MMG, que apresenta achados sutis e subestima o tamanho das lesões[55]. Lesões tão grandes de até 5,0 cm podem não ser detectadas na MMG se apresentarem densidade igual à do parênquima mamário. A tomossíntese, que é capaz de detectar lesões mais sutis do CLI por aumentar a sensibilidade no diagnóstico da doença, não foi utilizada neste estudo por não estar disponível no nosso Serviço.

Diferentes achados mamográficos do CLI têm sido descritos por diversos autores.[77] A maioria das lesões de CLI são identificadas como nódulo com margens espiculadas ou indistintas, assimetria focal sem margens definidas ou distorção arquitetural. Em alguns estudos é relatado que em até 53% dos casos os tumores se apresentam como nódulos espiculados na MMG[25,31,42]. Porter e cols.[65], no estudo por MMG e USG de 361 pacientes com CLI publicado em 2014, referem que o achado mamográfico mais comum é o nódulo espiculado em 41,8% dos casos e a distorção arquitetural em 13,8%. Le Gal e cols.[42] referem, no estudo por MMG de 341 casos de CLI em 1992, que a metade dos tumores (50%) se apresentaram como nódulos espiculados (28%) ou nódulos com margens pouco definidas (22%). As assimetrias focais corresponderam a 19% e as distorções arquiteturais a 18%. Segundo alguns autores[25,36,42], as distorções arquiteturais são responsáveis por apenas 14% a 25% dos casos e as apresentações sutis como assimetria focal e distorção arquitetural são mais comumente encontradas no CLI do que no CDI[25]. Em nossa casuística, encontramos no exame mamográfico das 15 pacientes, 19 achados principais, correspondendo a 5 nódulos irregulares (26,3%), tendo 3 margens espiculadas (15,8%) e 2 indistintas (10,5%); 7 assimetrias (36,8%), sendo 6 focais (31,6%) e 1 global (5,3%) e, 7 distorções arquiteturais (36,8%). Portanto, a assimetria focal e a distorção arquitetural foram os achados de CLI que mais encontramos na MMG de nossas pacientes, ao

contrário do nódulo com margens espiculadas ou indistintas, conforme relatado na literatura.

Neste estudo, as pacientes realizaram MMG entre os anos de 2010 e 2018, sendo que das 15 pacientes, 11 realizaram o exame nos últimos três anos, diferentemente dos estudos principalmente de Le Gal e cols.[42] (de 1981 a 1990) e Porter e cols.[65] (de 1995 a 2010) cujos exames mamográficos foram realizados, em sua maioria, há mais tempo e, portanto, com equipamentos de gerações anteriores. Com o advento de novas tecnologias no campo do diagnóstico por imagem das mamas, e de equipamentos com maior resolução e digitalização de imagens, é possível que esta diferença entre os achados do nosso estudo e dos autores descritos anteriormente, possa ser explicada pelo fato de termos detectado melhor as lesões mamográficas mais sutis como assimetrias e distorções focais.

Três dos 6 casos de assimetria focal e 1 dos 7 casos de distorção arquitetural apresentaram microcalcificações associadas, correspondendo a 4 dos 19 achados (21%) nas 15 MMGs. O percentual de casos de CLI associados a calcificações suspeitas varia na literatura entre 1% e 28%[25,36,42,53,66] e, portanto, o percentual de calcificações do nosso estudo está dentro do descrito na literatura. O achado de calcificações não é comum no CLI, pois, caracteristicamente, as células tumorais do CLI são vistas circundando os ductos sem obstrui-los, explicando a baixa taxa de calcificações neste tumor[25]. A microcalcificação não é, portanto, uma característica do CLI puro. Alguns autores relataram que quando as microcalcificações levaram ao diagnóstico de CLI, estas provaram ser outras lesões, como por exemplo, o componente ductal dos tumores mistos ducto-lobulares, ou CDIS ou adenose esclerosante associados[11]. Microcalcificação pode ser uma característica do CLIS pleomórfico[65], que pode estar associado ao CLI. Em nosso trabalho, estudamos casos de CLI puro e, portanto, descartamos a hipótese de que as microcalcificações tenham sido encontradas em componente ductal de tumores mistos ou CDIS. O estudo histopatológico das lesões com microcalcificações na mamografia não confirmou a presença das mesmas no caso 2, no material de “core” biópsia e da peça cirúrgica. No caso 3, não foram da mesma forma encontradas nos fragmentos da “core” biópsia. Neste caso, o

tratamento cirúrgico foi realizado em outro serviço e, portanto, não tivemos acesso ao estudo da peça cirúrgica. Nos casos 11 e 13, em que a análise histopatológica confirmou a presença de microcalcificações, estas foram descritas como intraluminais em alterações fibrocísticas localizadas ao redor do CLI do tipo clássico, no caso 11, e o CLI estava associado a focos de CLIS com comedonecrose e microcalcificações, no estudo histopatológico da peça cirúrgica do caso 13.

A redução do volume mamário foi estudada por Harvey e cols.[22] que a descreveram em 5 de 30 pacientes (17%) com CLI e mostraram uma associação entre mamas de tamanho diminuído e CLI difuso. As mulheres com achado de mamas reduzidas no exame mamográfico não apresentavam massa definida no exame histopatológico, mas ao contrário, mostravam tumor com numerosas áreas microscópicas poupadas. Ainda segundo este autor, uma redução ipsilateral do tamanho da mama na MMG é um achado comum em grandes CLIs, e é devido provavelmente à diminuição da compressibilidade da mama secundária ao padrão infiltrativo, à perda da formação de colágeno e ao crescimento do tumor com áreas poupadas. Refere ainda que uma redução do tamanho da mama na MMG pode ajudar a identificar casos de CLI, especialmente quando associados a espessamento mamário no exame clínico e achados de assimetria focal ou distorção arquitetural no exame mamográfico. No presente estudo, das 4 pacientes (26,7%) com redução do volume mamário na MMG, a paciente do caso 6 apresentava a mama bastante reduzida e com densidade difusamente aumentada sem configurar nódulo, o que foi caracterizado como assimetria global, já que a mama contralateral, normal, era predominantemente adiposa. Neste caso, a paciente não foi submetida a procedimento cirúrgico devido à idade avançada, tendo sido instituido tratamento quimioterápico. Oliveira e cols.[55], da mesma forma, referem que em lesões maiores, uma apresentação clássica de aumento de densidade parenquimatosa, classificada como assimetria global e redução do volume mamário, pode ser encontrada.

Encontramos alta taxa de resultados falso-negativos na avaliação de linfonodopatia axilar pela MMG (40%). Embora a MMG possa mostrar linfonodos axilares suspeitos, a parte superior da axila não é visualizada devido ao

posicionamento da mama no exame mamográfico, tornando o método menos sensível que a USG e a RM.

5.3. Aspectos do CLI na Ultrassonografia

A USG tem um papel essencial na avaliação do CLI e a sensibilidade do método, segundo a literatura, pode variar entre 68% e 98%[61,77,78]. Mann e cols.[49], Schelfout e cols.[77] e Oliveira e cols.[55] referem que a sensibilidade geral da USG na detecção do CLI é de 83%. Em nosso estudo, a USG teve um papel importante na avaliação complementar do CLI após a MMG, pois demonstrou um maior número de lesões, inclusive as de pequenas dimensões e com características ultrassonográficas suspeitas. Nas 13 das 15 pacientes que realizaram USG complementar foram demonstradas além das 17 lesões observadas na MMG, mais 5, totalizando 22 lesões. Achamos, inclusive, que algumas lesões tenham sido subavaliadas na USG pois como o exame foi realizado em alguns casos apenas para guiar "core" biópsia, outras lesões menores podem ter passado despercebidas. Além disso, nos casos em que encontramos múltiplos nódulos confluentes com sombra posterior (Caso 14) e sombras sem nódulo associado (Caso 15), esses achados foram considerados como uma só lesão, devido à impossibilidade técnica de dissocia-los, diminuindo assim o total de achados ultrassonográficos encontrados.

Os resultados da USG complementar à MMG na avaliação do CLI são variáveis. Alguns autores relataram um papel limitado da USG devido às múltiplas aparências ultrassonográficas do tumor e também devido às baixas sensibilidade e especificidade no diagnóstico de lesões de pequenas dimensões[7]. Entretanto, outros autores descreveram que a USG melhorou significativamente a detecção do CLI em pacientes com nódulos palpáveis, sem expressão na MMG[77]. Segundo Selinko e cols.[78], a USG tem uma sensibilidade muito maior que a MMG em detectar o CLI e, portanto, é uma ferramenta complementar importante no diagnóstico deste tipo de câncer.

O CLI é mais comumente descrito na USG como nódulo de forma irregular e ecotextura hipoecóica, com sombra posterior[9,25,78], sendo descritas

diversas características diferentes para a margem da lesão, mais comumente como irregular ou indistinta em 50,5%[65], 60%[31], 60,5%[9] e 85%[55,61], segundo diversos autores. A margem angulada do nódulo, também descrita por alguns autores como margem irregular na nomenclatura antiga, teve maior sensibilidade individual e acurácia. Historicamente, este tem sido o achado mais frequentemente relatado e um dos achados mais confiáveis para malignidade, segundo Stravos e cols.[83]. Entretanto, a nomenclatura irregular para descrever a margem da lesão não é mais utilizada segundo a última edição do BI-RADS® de 2013, sendo atualmente utilizada apenas para descrever a forma do nódulo. Portanto, não podemos comparar os percentuais dos tipos de margem dos nódulos encontrados em nosso estudo, no qual já utilizamos a nova nomenclatura.

O nódulo de forma irregular, hipoecoico e com sombra posterior, também foi o achado mais comum em nosso estudo, observado em 18 de 22 lesões (81,8%), estando de acordo com a literatura. Quanto à margem, as mais encontradas foram a espiculada em 8 nódulos (40%) e a angulada em 7 (35%), seguidas pela microlobulada em 6 (30%) e indistinta em apenas 1 (5%). Butler e cols.[9] encontraram no exame ultrassonográfico de 81 CLIs, nódulo com margem angulada ou indistinta em 60,5% dos casos. Neste estudo, se considerarmos em conjunto os nódulos com margem angulada (7 casos) ou indistinta (1 caso) somamos 8 das 22 lesões, correspondendo a 36,4%.

Vale ressaltar que diversos trabalhos foram realizados e publicados em época anterior à divulgação da última edição da classificação BI-RADS® de 2013[1], que utilizamos para descrever as características das lesões do nosso estudo e, por isso, essa diferença de achados da margem dos nódulos em relação à literatura, pode ser explicada.

Selinko e cols.[78] relataram em seu trabalho que 42% dos nódulos não apresentaram sombra posterior, e Porter e cols.[65], por sua vez, descreveram o achado em 26% dos casos. Em nosso estudo, no entanto, encontramos um percentual menor, de apenas 10% de nódulos que não apresentaram sombra posterior.

Nódulos marcadamente hipoecoicos são definidos como sendo muito menos ecogênicos do que a ecogenicidade da gordura, e essa característica deve ser suspeita e considerada como achado maligno[83]. Todos os nódulos observados em nosso estudo apresentaram-se com hipoecogenicidade importante em relação ao tecido adiposo adjacente.

O achado de sombra sem nódulo associado pode ser uma apresentação do CLI, descrito por Selinko e cols.[78], Butler e cols.[9] e Porter e cols.[65], e que o relataram em 11%, 15% e 17,5% de seus casos, respectivamente. Também encontramos achado de sombra sem nódulo associado, em 9,1% dos casos. Apesar deste achado não ter sido considerado na descrição do Sistema BI-RADS®, provavelmente por corresponderem em sua maioria a nódulos no estudo histopatológico, classificamos as duas áreas de sombra medindo 40 mm e 30 mm, encontradas no caso 15, como sombra sem nódulo associado.

Outros achados relatados por Porter e cols.[65] como nódulo circunscrito (4,2%), padrão hipoecoico infiltrativo semelhante à doença fibrocística (3,6%), e lesão hiperecoica focal com leve sombra posterior (1,4%), não foram observados em nosso estudo, podendo ser explicado pelo pequeno número de casos estudados e também pela maior dificuldade de se diferenciar na USG as lesões com maior ecogenicidade do tecido fibroglandular normal. Embora atípico de malignidade, as lesões hiperecoicas são 10 vezes mais comuns no CLI do que em outras doenças malignas da mama, apesar de pouco comuns. Butler e cols.[9] também descreveram nódulo circunscrito lobulado em 12% dos casos, achado não observado em nosso estudo.

Entre os achados ultrassonográficos de malignidade, aquele com maior VPP é a espiculação da margem da lesão e, segundo Stravos e cols.[83], a sensibilidade deste achado na diferenciação de lesões malignas e benignas é de 36%, com especificidade de 99,4%, VPP de 91,8%, valor preditivo negativo (VPN) de 88,6% e acurácia de 88,8%. As espiculações são manifestações por imagem de tentáculos de infiltração do tumor que se estendem nos tecidos circundantes. As espículas hipoecoicas no tecido fibroso circundante podem não ter expressão mamográfica, porque tanto as espiculações quanto as fibras adjacentes do tecido

tem muitas vezes a mesma densidade. Nestes casos, a USG pode ser muito útil em demonstrar tais lesões.

Os nódulos que se apresentam na USG mais “altos do que largos” e descritos com orientação vertical ou não paralela à pele (com maior eixo anteroposterior do que horizontal) são provavelmente malignos, e representam o crescimento do tumor rompendo, no sentindo vertical e em direção à pele, os planos teciduais normais, que são orientados anatomicamente no sentido horizontal, durante o exame ultrassonográfico realizado na posição supina[82]. Ao contrário, a maioria dos fibroadenomas cresce e permanece nos planos teciduais normais, apresentando orientação horizontal e, portanto, são geralmente mais “largos do que altos”. Entretando, ao contrário do comumente observado nos tumores malignos da mama, um achado típico do CLI é a maior frequência de lesões “mais largas do que altas” ou de orientação paralela à pele, comparado com as encontradas no CDI. Este achado foi descrito por Cawson e cols.[11] no estudo de 60 mulheres com diagnóstico de CLI, sendo encontrado em 76% dos 62 nódulos. Os autores atribuem a orientação paralela à pele do CLI ao padrão de crescimento infiltrativo do tumor[11,55]. Neste trabalho tivemos um maior número de nódulos mais “largos do que altos”, correspondendo a 13 dos 20 nódulos (65%), similar ao descrito na literatura.

Aspectos ultrassonográficos da aparência clássica do CLI descritos por Stravos[82] em 2004, como o sinal da *Golden Gate* e que corresponde à invasão dos ligamentos de Cooper formando uma imagem hipoecoica em tenda, foi encontrado em 8 (40%) dos 20 nódulos observados na USG. Outras imagens ultrassonográficas de invasão do ligamento de Cooper como a descrita por Porter e cols.[65] em 2013, que é o crescimento anterior da lesão em direção à pele formando uma imagem tipo extensão em “guarda-chuva” (que encontramos no caso 15) e outros padrões pouco usuais, como “mãos enluvadas” ou “cactos” podem ser encontrados[57].

USG de alta resolução permite identificar pequenas lesões do tipo não nodular, clinicamente ocultas, e que muitas vezes representam CDIS e CLI. Uematsu e cols.[87], em seu artigo de revisão publicado em 2012 sobre lesões não

nodulares na USG, referem ser útil classificar as lesões ultrassonográficas não nodulares, da mesma forma que são classificados os realces não-nodulares (RNNs) na RM. Contudo, lesões não-nodulares ainda não estão incluídas no léxico BI-RADS® ultrassonográfico. Na RM, o RNN é um achado comum do CLI, que também pode frequentemente se manifestar como lesão não-nodular na USG. Este padrão de lesão não-nodular na USG e de RNN na RM pode ser explicado pelo padrão histológico de crescimento tumoral com células não coesas dispersas ou alinhadas em fila indiana no estroma fibroso. É interessante observar que tem sido relatado que 95% dos cânceres de mama com aparência de lesão não-nodular na USG se apresentam como RNN na RM. Os resultados histopatológicos do estudo de Sotome e cols.[81] revelaram que estes cânceres de mama compreendem 39% de CLI, 17% de CDIS, 17% de CDI com predomínio de componente intraductal e 23% de CDI. No nosso estudo as duas sombras sem nódulo associado, no caso 15, já descritas anteriormente, podem corresponder a estas lesões não-nodulares, apenas de sombra na USG, corroborando o descrito por Uematsu e cols.[87]

A USG mostra maior acurácia que a MMG em relação às medidas da lesão, à detecção de multifocalidade e multicentricidade, e à avaliação dos linfonodos axilares[55,78]. Selinko e cols.[78] referem em seu estudo de 62 casos de CLI, que multicentricidade ou multifocalidade foram identificadas em 21% dos casos. Este resultado tem implicações terapêuticas cruciais pois a multicentricidade é considerada uma contraindicação para a cirurgia conservadora. Já no caso da multifocalidade, há fatores que devem ser considerados antes de se decidir por uma cirurgia conservadora ou mastectomia, tais como, distância entre as 2 lesões mais distantes entre si, tamanho da mama, programação estética a ser oferecida à paciente, e preferência do cirurgião. O presente estudo demonstrou na USG doença multifocal em 3 casos (23,1%) e multicêntrica em 3 casos (23,1%), estando de acordo com a literatura. A paciente do caso 15 apresentou doença bilateral sendo multicêntrica em ambas as mamas.

A USG é o método indicado para guiar biópsia da lesão primária e dos linfonodos suspeitos[55], assim como avaliar lesões palpáveis não visualizadas na MMG. Até 73% dos carcinomas não vistos pela MMG podem ser detectados pela

USG[55]. Neste estudo, 13 das 15 pacientes foram submetidas a “core” biópsia guiada por USG no nosso Serviço, com diagnóstico histopatológico de CLI puro, confirmado nos fragmentos obtidos. As duas pacientes restantes realizaram a “core” biópsia em outro serviço, e as lâminas dos fragmentos obtidos foram revisadas por patologista do HUCFF, com experiência em patologia mamária por mais de 10 anos, confirmando o diagnóstico de CLI.

Como utilizamos o léxico do Sistema BI-RADS® para descrever as lesões, segundo a última edição publicada em 2013 pelo ACR[1], alguns termos ultrassonográficos de autores que publicaram antes desta data foram ajustados para descrever as características morfológicas das lesões, minimizar as diferenças na descrição e permitir uma comparação mais fidedigna.

5.3.1. Correlação dos Aspectos do CLI na USG com o Tipo Histológico

Selinko e cols.[78] referiram que a USG mostrou um padrão infiltrativo em 13% dos casos, a maior parte associado a CLI do tipo clássico, de grandes dimensões (> 5 cm). Este padrão infiltrativo aparece na USG como grande área com alteração difusa hipoecoica e heterogênea, sem massa definida ou sombra, refletindo o padrão histológico dos subtipos clássico e pleomórfico do CLI, que mostram cordões tumorais que se estendem no parênquima mamário de maneira infiltrativa. Este tipo de lesão infiltrativa hipoecoica e sem sombra posterior, descrita por Selinko e cols.[78] em 2004, não foi encontrada em nosso estudo.

Butler e cols.[9] referiram que apesar da considerável sobreposição nas características ultrassonográficas dos vários subtipos histológicos do CLI, várias tendências foram observadas. O achado de sombra sem nódulo associado foi visto quase que exclusivamente no CLI do tipo clássico. Esta observação pode ser clinicamente relevante. Como o tipo clássico tende a infiltrar o tecido mamário com padrão de células em fila indiana, frequentemente deixando pequenos ninhos de células tumorais em tecidos normais sem incitar uma resposta desmoplástica, o reconhecimento do padrão ultrassonográfico que mais frequentemente se associa a este tipo de câncer pode servir de alerta para o cirurgião de que pode haver tumor além dos limites definidos clinicamente ou mamograficamente, ou

ambos. Neste caso, uma área maior poderá ser excisada de maneira a se obter margens livres sem necessidade de cirurgia de re-excisão, se a cirurgia conservadora estiver sendo cogitada. O CLI do tipo clássico também foi mais frequentemente associado a achados falso negativos na USG. Ao contrário, o CLI do subtipo pleomórfico, se apresentou como massa com sombra, enquanto os subtipos alveolar e sólido estiveram mais associados à massa circunscrita ou lobulada[9].

Dos 22 nódulos detectados na USG, apenas em 10 o exame histopatológico classificou o tipo de CLI. Encontramos o tipo clássico em 3 casos, o subtipo sólido em 3 casos e o padrão misto em 4 casos, sendo que desse último, foram descritos 1 caso do tipo clássico associado aos subtipos sólido e alveolar, 1 caso associado ao subtipo sólido, e 2 casos associados ao subtipo alveolar. Não observamos os subtipos pleomórfico ou túbulo-lobular (Tabela 7).

Tabela 7 - Tipos Histológicos do CLI em 10 Lesões e os Achados na USG

Tipos Histológicos	Casos	Achados na USG
Padrão Clássico (3)	15	sombra sem nódulo associado
	15	sombra sem nódulo associado
	11	nódulo irregular, margem espiculada, com sombra posterior
Subtipo sólido (3)	14	nódulos confluentes, irregulares, margem microlobulada, com sombra posterior
	14	nódulos confluentes, irregulares, margem angulada, sem sombra posterior
	14	nódulos confluentes, irregulares, margem angulada, sem sombra posterior
Padrão misto (4)		
- Clássico + subtipo sólido e alveolar	5	nódulo irregular, margem microlobulada, com sombra posterior
- Clássico + subtipo sólido	8	nódulo irregular, margem espiculada, com sombra posterior
- Clássico + subtipo alveolar	15	nódulo irregular, margem espiculada, com sombra posterior
- Clássico + subtipo alveolar	15	nódulo irregular, margem microlobulada, com sombra posterior

Dos 3 casos de CLI do tipo clássico, 2 foram encontrados no caso 15 e corresponderam a sombras sem nódulo associado, estando de acordo com os achados por Butler e cols.[9]. O terceiro, foi observado no caso 11, como nódulo de forma irregular e margem espiculada, com orientação paralela à pele e sombra posterior.

Os 3 casos de CLI do subtipo sólido, corresponderam a três áreas de nódulos múltiplos e confluentes, de forma irregular, com sombra posterior, orientação paralela à pele, e com margem microlobulada (em 1 caso) e angulada (em 2 casos), encontradas na mama esquerda da mesma paciente, no Caso 14.

Os 4 casos do padrão misto foram diagnosticados nos nódulos descritos a seguir:

- 1 caso do tipo clássico associado aos subtipos sólido e alveolar – no Caso 5, em nódulo de forma irregular, orientação não paralela à pele, com margem microlobulada e sombra posterior.
- 1 caso do tipo clássico associado ao subtipo sólido – no Caso 8, em nódulo de forma irregular, orientação não paralela à pele, com margem espiculada, e sombra posterior.
- 2 casos do tipo clássico associados ao subtipo alveolar – no Caso 15, em 2 nódulos de forma irregular, orientação não paralela à pele, com margens espiculada e microlobulada cada, ambos com sombra posterior.

Os subtipos sólido e alveolar que descrevemos em nosso estudo corresponderam a nódulos com forma irregular e não circunscritos, diferente do descrito por Butler e cols.[9], que encontraram nódulos lobulados e circunscritos associados a este tipo de CLI, e cujas características morfológicas sugerem benignidade.

5.4. Correlação da Mamografia com a Ultrassonografia

Os achados deste estudo retrospectivo confirmam os relatos prévios de

diversos autores[9,78] de que a USG é mais sensível do que a MMG na visualização do CLI.

A USG realizada em 13 pacientes mostrou 22 lesões, sendo que 6 delas não foram detectadas pela MMG, correspondendo a 27,3% de achados mamográficos falso-negativos. A taxa de MMGs falso-negativas é bastante variável na literatura, de 16% a 43%[32,39,57], sendo que Berg e cols.[5] a descreveram em até 66% em mamas densas.

As 6 lesões falso-negativas na MMG corresponderam na USG a 3 nódulos únicos, 2 nódulos confluentes e 1 área de sombra sem nódulo definido. Segundo Schelfout e cols.[77], a USG mostra nódulos palpáveis não detectados na MMG e Oliveira TM e cols.[55] referem que a USG pode detectar até 75% de lesões não vistas na MMG.

Onze lesões observadas na MMG (4 das 6 assimetrias focais, 1 assimetria global e 6 das 7 distorções arquiteturais) corresponderam a nódulos na USG e, uma distorção arquitetural se apresentou como área de sombra sem nódulo na USG.

Uma das assimetrias focais vista na MMG do Caso 8 não foi visualizada na USG (já que o exame foi realizado apenas para guiar *core* biópsia de outra lesão), correspondendo a falso-negativo ultrassonográfico, pois o estudo histopatológico da peça cirúrgica (mastectomia) demonstrou 2 lesões de CLI nesta paciente.

5.5. Limitações do Estudo e Considerações Finais

A maior limitação deste estudo foi o pequeno número de pacientes avaliadas, o que impediu uma análise estatística.

Além disso, como o estudo foi retrospectivo, a análise das imagens pelas radiologistas não foi cega, pois já era conhecido o diagnóstico de CLI quando a revisão foi realizada, o que pode ter influenciado na interpretação dos exames de imagem.

O CLI representa um desafio diagnóstico nas imagens de MMG por sua aparência sutil devido ao padrão de crescimento infiltrativo, em fila indiana, à ausência frequente de microcalcificações e, à menor densidade do tumor, o que dificulta a detecção das lesões nas pacientes com mamas densas por um longo período e leva a diagnósticos tardios, com a doença em estágio avançado. A USG, por outro lado, também é um método diagnóstico limitado na detecção do CLI devido às múltiplas aparências do tumor e à dificuldade na detecção de pequenas lesões, principalmente em mamas adiposas. A RM, por outro lado, tem papel importante nas pacientes com diagnóstico confirmado de CLI, pois pode demonstrar lesões não visualizadas nos métodos convencionais e avaliar com maior acurácia a extensão da doença como multifocalidade, multicentricidade e bilateralidade.

É de suma importância, portanto, que os radiologistas especializados em imagens de mama estejam muito atentos aos padrões atípicos do CLI nos métodos de imagem convencionais.

6 – CONCLUSÕES

Baseado no estudo dos exames de MMG de 15 pacientes com CLI e de USG em 13 delas, podemos concluir que:

1. O achado clínico mais comum foi o nódulo palpável em 66,7%, comprometendo a mama esquerda em 60% dos casos.

2. Na MMG os achados mais frequentes foram as assimetrias (focal e global) e as distorções arquiteturais (36,8% cada). Na USG o achado mais observado foi o nódulo em 90,9%, sendo que a forma irregular e a hipoecogenicidade ocorreram em todos os casos. Nos 20 nódulos encontrados na USG a margem espiculada predominou em 40% dos casos e a sombra posterior em 90%. A orientação paralela à pele foi a mais comum, sendo observada em 13 dos 20 nódulos (65%). O sinal ultrassonográfico da *Golden Gate*, descrito por Stravos nos nódulos espiculados e, que representa a infiltração tumoral dos ligamentos de Cooper, possui alto valor preditivo positivo de malignidade e ocorreu em 8 dos 20 nódulos (40%).

3. A correlação entre os dois métodos de imagem mostrou que a USG detectou mais lesões que a MMG (22 x 17), tendo papel importante na investigação diagnóstica complementar da doença maligna da mama, principalmente em pacientes jovens, com mamas densas e de alto risco, nas quais a MMG tem menor sensibilidade no diagnóstico do CLI.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS® Atlas: breast imaging reporting and data system. 5th edition. Reston, VA: American College of Radiology, 2013.

2. American College of Radiology. ACR Guidelines and Standards Committee. ACR practice guideline for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. 2008. Disponível em: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/breast/mri_breast.aspx. [consultado em 13/06/2016].

3. Badan GM, Roveda Júnior D, Ferreira CAP, Noronha Júnior OA. Complete internal audit of a mammography service in a reference institution for breast imaging. Radiol Bras. 2014;47(2):74-78.

4. Baségio DL, Koch HA. Formas de diagnóstico do câncer de mama na mulher gaúcha. Rev Bras Mastol 1998;8:64-71.

5. Berg WA, Gutierrez L, Nessaiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004;233(3):830-849.

6. Berx G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, et al. E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. EMBO J 1995;14(24):6107-6115.

7. Boetes C, Mus RD, Holland R, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 1995; 197(3):743-747.

8. Brandão A. Ressonância magnética mamária. In: Aguillar V, Bauab S, Maranhão N, editors. Mama Diagnóstico por Imagem. Mamografia, Ultrassonografia, Ressonância Magnética. 1st. ed. RJ: Livraria e Editora Revinter, 2009:489-575.

9. Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. AJR Am J 1999;172:325-330.

10. Caleffi M, Ribeiro RA, Duarte Filho DL, et al. A model to optimize public health care and downstage breast cancer in limited-resource populations in southern Brazil. (Porto Alegre Breast Health Intervention Cohort). BMC Public Health 2009,9:83.

11. Cawson JN, Law EM, Kavanagh AM. Invasive lobular carcinoma: sonographic features of cancers detected in a BreastScreen Program. Australas Radiol 2001;45(1):25-30.

12. Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. Breast Cancer Research 2015;17(1):37.

13. Fattaneh AT, Peter D. WHO Classification Pathology and Genetics od Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon, France; 2003.

14. Feig SA. Effect of service screening mammography on population mortality from breast carcinoma. Cancer 2002;1995(3):451-457.

15. Figueira RNM, Santos AI, Camargo ME, Koch HA. Fatores que influenciam o padrão radiológico de densidade das mamas. Radiol Bras 2003;36(5):287-291.

16. Framarino Dei Malatesta M, Fiorelli C, Bandiera AF, Veneziano M, Galati GM, Porfiri L. Infiltrating lobular carcinoma of the breast (ILC): diagnostic and therapeutic aspects. Eur J Gynaecol Oncol 1995;16:36-39.

17. Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Lobular in situ neoplasia. Curr Diagn Pathol 2004;10(3):183-192.

18. Gity M, Moghadam KG, Jalali AH, Shakiba M. Association of Different MRI BIRADS Descriptors with Malignancy in Non Mass-Like Breast Lesions. Iran Red Crescent Med J 2014;16(12):e26040.

19. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodan C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 1978;42:737-769.

20. Halladay JR, Yankaskas BC, Bowling JM, Alexander C. Positive predictive value of mammography: comparison of interpretations of screening and diagnostic images by the same radiologist and by different radiologists. AJR Am J Roentgenol 2010;195(3):782-785.

21. Hamy AS, Giacchetti S, Albiter M et al. BI-RADS categorisation of 2708 consecutive nonpalpable breast lesions in patients referred to a dedicated breast care unit. Eur Radiol 2012;22:9-17.

22. Harvey JA, Fechner RE, Moore MM. Apparent ipsilateral decrease in breast size at mammography: a sign of infiltrating lobular carcinoma. Radiology 2000;214:883-889.

23. Heil J, Bühler A, Golatta M, et al. Does a supplementary preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer change primary and secondary surgical interventions? Ann Surg Oncol 2011;18:2143-2149.

24. Helvie MA, Paramagul CP, Oberman HA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: imaging features and clinical detection. Invest Radiol 1993;28:202-207.

25. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. Radiology 1991;178:149-154.

26. Huynh PT, Jarolinek AM, Daye S. The false-negative mammogram. Radiographics 1998;18(5):1137-1154.

27. Hwang H, Sullivan ME, Susnik B. Lobular neoplasia. Diagn Histopathol 2010;16(7):337-344.

28. Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, et al. Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhancement breast magnetic resonance imaging studies. J Magn Reson Imaging 2001;13:889-895.

29. Ikeda D, Hylton M, Kuhl C, et al. Breast imaging reporting and data system, BI-RADS: magnetic resonance imaging (BI-RADS: MRI). Reston (VA): American College of Radiology; 2003.

30. Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2018.

31. Johnson K, Sarma D, Hwang ES. Lobular breast cancer series: imaging. Breast Cancer Research 2015;17:94.

32. Kim E, Ko KH, Oh KK, et al. Clinical application of the BI-RADS final assessment to breast sonography in conjunction with mammography. AJR Am J Roentgenol 2008;190:1209-1215.

33. Koch HA, Figueiredo JDEA. Causas do retardo na confirmação diagnóstica de lesões mamárias em mulheres atendidas em um centro de referência do Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro. Rev Bras Ginecol Obstet 2009;31 (2), 75-81.

34. Koch HA, Peixoto JE. Bases para um programa de detecção precoce do câncer de mama por meio de mamografia. Radiol Bras 1998;31:329-337.

35. Kopans DB, Smith RA, Duffy SW. Mammographic screening and “overdiagnosis”. Radiology 2011:260:616-620.

36. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. AJR 1993;161:957-960.

37. Kuhl CK. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am 2006;14(3):305-328.

38. Kuhl CK. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. Radiology 2007;244(2):356-378.

39. Kuhl CK, The current status of breast MR imaging. Part II. Clinical applications. Radiology 2007;244(3):672-691.

40. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound,

and magnetic resonance imaging for surveillance of women with high familial risk for breast cancer. Clin J Oncol 2005;23(33):8469-8476.

41. Lakhani SR, Rakha E, Simpson PT. Invasive Lobular Carcinoma. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ, editors. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) 2012;40-42.

42. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. Radiology 1992;185:705-708.

43. Lee JH, Park S, Park HS, Park BW. Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas: a case control study. World J Surg Oncol 2010;8:34

44. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. ACRIN Trial 6667 Investigators Group. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. N Engl J Med 2007;356(13):1295-1303.

45. Lehman CD, Lee CI, Loving VA, Portillo MS, Peacock S, DeMartini WB. Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. AJR Am J Roentgenol 2012;199(5):1169-1177.

46. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. JAMA 2003;289:1421-1424.

47. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. AJR Am J Roentgenol 1998;171:35-40.

48. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical Medicine Insights*: Pathology 2015;8:23-31.

49. 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;107:1-14.

50. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol 2008;18:1307-1318.

51. McCart Reed AE, Kutasovic JR, Lakhani SR, Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and omics. Breast Cancer Research 2015;17:12.

52. Mendelson EB. Evaluation of the postoperative breast. *Radiol Clin North Am* 1992;30:107-138.

53. Mendelson EB, Harris KM, Doshi N, Tobon H. Infiltrating lobular carcinoma: mammographic patterns with pathologic correlation. AJR 1989;153:265-271.

54. Miranda CMNR, Santos CJJ, Maranhão CPM, et al. A tomografia computadorizada *multislice* é ferramenta importante para o estadiamento e seguimento do câncer de mama? Radiol Bras 2012;45:105-112.

55. Oliveira TM, Elias J Jr, Melo AF, et al. Evolving concept in breast lobular neoplasia and invasive lobular carcinoma, and their impact on imaging methods. Insights Imaging 2014;5:183-194.

56. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. Radiology 1999;211:(3)845-850.

57. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. Cancer 2008;113:1511-1520.

58. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. Cancer 1985;55:2698-2708.

59. Page DL, Kidd TE, Jr, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicter by more extensive disease. Hum Pathol 1991;22:1232-1239.

60. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Jr, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. Lancet 2003;361:125-129.

61. Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. Radiology 1995;195:231-234.

62. Paulinelli RR, Calas MJG, Freitas Junior R. BI-RADS e ultrassonografia mamária – uma análise crítica. Femina 2007;35(9):565-572.

63. Pereira, FPA. Marcação pré-cirúrgica de lesões mamárias radioguiada por ressonância magnética. Tese de Doutorado na UFRJ, Rio de Janeiro: 2015.

64. Pereira FPA, Martins G, Calas MJG, Domingues RC. Ressonância magnética das mamas: o exame e suas indicações. Femina 2008;36:565-570.

65. Porter AJ, Evans EB, Foxcroft LM, Simpson PT, Lakhani SR. Mammographic and ultrasound features of invasive lobular carcinoma of the breast. J Med Imaging Radiat Oncol 2014;58:1-10.

66. Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, et al. MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 2001;178(5):1227-1232.

67. Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. Semin Diagn Pathol 2010;27(1):49-61.

68. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. Eur J Cancer 2008;44:73-83.

69. Raza S. Implementing a Breast MR Imaging Program: All Things Considered. Magn Reson Imaging Clin N Am 2010:18(2):187-198.

70. Raza S, Chikarmane SA, Neilsen SS, Zorn LM, Birdwell RL. BI-RADS 3, 4, and 5 lesion: value of US in management-follow-up and outcome. Radiology 2008;248:773-781.

71. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopausa and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. Lancet Oncol 2006;7:910-918.

72. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH. Lobular *in situ* neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. Ann Surg Oncol 2012;19(3):914-921.

73. Rodenko GN, Harms SE, Pruneda JM, et al. MR imaging in the management before surgery of lobular carcinoma of the breast: correlation with pathology. *AJR* 1996;167:1415-1419.

74. Rosen PP. The pathology of invasive breast carcinoma. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, editors. Breast diseases, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1991:272-276.

75. Rosenberg LU, Magnusson C, Lindstrom E, Wedrén S, Hall P, Dickman PW. Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factors in relation to the risk of different histological subtypes of breast cancer: a case-control study. Breast Cancer Res 2006;8:R11.

76. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunt to mammography. CA Cancer J Clin 2007;57(2):75-89.

77. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Verslegers I, Biltjes I, Leyman P. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. Eur Radiol 2004;14:1209-1216.

78. Selinko VL, Middelton LP, Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. J Clin Ultrasound 2004;32:323-332.

79. Sickles EA. Periodic Mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3.184 consecutive cases. Radiology 1991;179:463-468.

80. Sinha PS, Bendall S, Bates T. Does routine grading of invasive lobular cancer of the breast have the same prognostic significance as for ductal cancers? Eur J Surg Oncol 2000;26:733-737.

81. Sotome K, Yamamoto Y, Hirano A, et al. The role of contrast enhanced MRI in the diagnosis of non-mass-image-forming lesions on breast ultrasonography. Breast Cancer 2007;14:371-80.

82. Stravos AT. Breast Ultrasound. 1º ed. Philadelphia, Lippincott. Williams & Wilkins 2004 - 1015 páginas.

83. Stravos AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid Breast Nodules: Use of Sonography to Distinguish between Benign and Malignant Lesions. Radiology 1995;196:123-134.

84. Strobel K, Schrading S, Hansen NL, Barabasch A, Kuhl CK. Assessment of BI-RADS Category 4 lesions detected with screening mammography and screening US: Utility of MR Imaging. Radiology 2015;Volume 274:2.

85. Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology 2011;260:658-663.

86. Talman ML, Jensen MB, Rank F. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. Acta Oncol 2007;46:803-809.

87. Uematsu T. Non-mass-like lesions on breast ultrasonography: a systematic review. Breast Cancer 2012;19:295–301

88. Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. Radiol Bras 2012;45:334-339.

89. Van Luijt PA, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten GJ, de Koning HJ; National Evaluation Team for Breast Cancer Screening in Netherlands Study Group (NETB). Nation-wide data on screening performance during the transition to digital mammography: observations in 6 million screens. Eur J Cancer 2013;49(16):3517-3525.

90. Vinay K, Abul KA, Jon CA. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight ed. Elsevier, Lyon, France; 2010.

91. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. Ann Surg Oncol 2010;17:1862-1869.

92. Weigert J, Steenbergen S. The Connecticut experiment: the role of ultrasound in the screening of women with dense breasts. Breast J

2012;18(6):517-522.
93. Yeh ED. Breast magnetic resonance imaging: current clinical indications. Magn Reson Imaging Clin N Am 2010;18(2):155-169.

94. Yu-Mei L, Hsueh-Hua Y. Demographic factors influencing consensus on the recall for women screened by mobile mammographic unit in Taiwan. Iran J Radiol 2013:10(3):116-121.

95. Zonderland HM, Pope TL Jr, Nieborg AJ. The positive predictive value of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) as a method of quality assessment in breast imaging in a hospital population. Eur Radiol 2004;14(10):1743-1750.