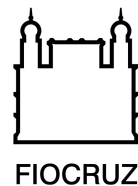




**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**



---

**Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DA MAMA (CDIS) PURO E ASSOCIADO AO INVASIVO: CORRELAÇÃO DOS ACHADOS ARQUITETURAIS, CITOLÓGICOS, IMUNO-HISTOQUÍMICOS E ANÁLISE DE RECORRÊNCIA.**

**THIAGO MATTOS ACRUX**

**Salvador - Bahia**

**2017**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana**

**CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DA MAMA (CDIS) PURO E ASSOCIADO AO INVASIVO: CORRELAÇÃO DOS ACHADOS ARQUITETURAIS, CITOLÓGICOS, IMUNO-HISTOQUÍMICOS E ANÁLISE DE RECORRÊNCIA.**

**THIAGO MATTOS ACRUX**

Orientador: Prof. Dr. Daniel Abensur Athanazio

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana para a obtenção do grau de Mestre em Patologia Humana.

**Salvador – Bahia**

**2017**

**CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* DA MAMA (CDIS) PURO E ASSOCIADO AO  
INVASIVO: CORRELAÇÃO DOS ACHADOS ARQUITETURAIS, CITOLÓGICOS,  
IMUNO-HISTOQUÍMICOS E ANÁLISE DE RECORRÊNCIA.**

THIAGO MATTOS ACRUX

TERMO DE APROVAÇÃO

---

Presidente: Professor Doutor Daniel Athanazio  
Doutor em Patologia Humana

---

Membro: Professora Doutora Iguaracyra Araújo  
Doutora em Medicina

---

Membro: Professora Doutora Claudia Macedo  
Doutora em Imunologia

Dedico este trabalho a todas as mulheres que lutam contra o câncer de mama. Que esse trabalho, instrumento da ciência, contribua de alguma forma.

## AGRADECIMENTOS

Depois de dois anos de muito trabalho, chego ao fim com a satisfação de ter vencido uma etapa importante. Agradeço primeiramente a meus pais, Fued e Ivete por cuidar de seus filhos com tanto amor e dedicação e através de muito esforço proporcionaram a atenção e educação necessários para minha formação e para chegar onde estou agora. Agradeço também a meus irmãos e demais familiares, que também de longe torcem e acompanham essa caminhada, compreendendo os momentos de ausência. Agradeço à Jessica com sua companhia imprescindível, seu apoio nos momentos mais necessários.

Agradeço especialmente à meu orientador, professor Daniel Athanzio, por ter confiado no meu trabalho se envolvendo com minha pesquisa com o profissionalismo e a atenção que me auxiliaram neste percurso, por vezes árduo, indicando os melhores caminhos para construir a minha dissertação, por sua compreensão e incentivo nos momentos difíceis. Muito obrigado por tudo. Espero, sinceramente, ter correspondido às expectativas de sua orientação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação que, com seus conhecimentos e disponibilidade contribuíram enormemente para a concretização desta etapa. Aos professores de estatística que sempre se mostraram dispostos a esclarecer dúvidas e contribuir com a pesquisa, em especial a professora Maria da Conceição. À banca de qualificação pela prontidão ao aceitar o convite para esta defesa, pela leitura do trabalho e suas valiosas contribuições. Aos colegas do mestrado por todas as contribuições acadêmicas, pelo apoio e por compartilhar as angústias e expectativas nesses últimos dois anos.

À todos os preceptores da residência de Mastologia do Hospital São Rafael pelas contribuições essenciais de todo conhecimento transmitido na minha formação da especialidade, em especial à Dr. Mauro.

À todos os funcionários do Laboratório de Anatomia Patológica e Imuno-histoquímica do Hospital São Rafael e aos funcionários da Fundação Oswaldo Cruz, em particular aos funcionários da secretaria acadêmica e da biblioteca, pela disponibilidade e solicitude constantes.

Esta conquista, conta em minhas experiências como uma fase rica de aprendizado, reflexão e composição. Finalmente, a Deus por tudo.

*“Whether you believe you can do a thing or not, you are right.”*

Henry Ford

ACRUX, Thiago Mattos. Carcinoma ductal *in situ* da mama (CDIS) puro e associado ao invasivo: achados arquiteturais, citológicos e imuno-histoquímicos. 67 f. il. Dissertação (Mestrado em Patologia Humana) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2017.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Muitos esquemas de classificação foram propostos para o carcinoma ductal *in situ*. A heterogeneidade arquitetural é amplamente reconhecida. A classificação citonuclear parece ter maior significado de prognóstico do que o padrão arquitetural. **OBJETIVO:** Este estudo avaliou as características histopatológicas do carcinoma ductal *in situ* incluindo grau citológico e padrão arquitetural e imuno-histoquímica (IHQ) em CDIS puros e associados a carcinoma invasivo. **MÉTODOS:** Avaliamos uma série de 232 casos de CDIS puro ou associado ao carcinoma mamário invasivo de um total de 493 carcinomas mamários proveniente de uma população constituída por mulheres diagnosticadas com câncer de mama e submetidas a cirurgia no Hospital Terciário São Rafael, na cidade de Salvador/Brasil, no período de 2011 a 2015. **RESULTADOS:** O CDIS apresentou um padrão arquitetural misto na maioria dos casos (56%) sendo o subtipo sólido a morfologia mais comum (30%). CDIS de alto grau foi identificado em 84/221 casos (38%) e comedonecrose estava presente em 106/221 casos (48%). Entre os padrões arquiteturais do CDIS, o alto grau foi mais comum no subtipo sólido (61/155 casos, 39%;  $p < 0,001$ ). Apenas 32% dos tumores com padrão papilar possuíam alto grau nuclear. Os pacientes com CDIS de alto grau eram mais jovens em relação aos pacientes com CDIS de baixo grau (média 50 vs 59 anos). O tamanho do tumor foi maior na presença de comedonecrose do que na ausência (média 27 vs 20 mm /  $p = 0,009$ ). Foi mais frequente o HER 2 positivo no CDIS puro (32%) comparado ao CDIS associado ao invasivo (19%), ( $p = 0,135$ ) e o Ki-67 positivo alto ( $> 20\%$ ) foi mais frequente no grupo CDIS associado ao invasivo (54%) ( $p = 0,064$ ). O RE foi positivo em 81% dos casos com padrão cribriforme ( $p = 0,013$ ). Foi observada uma concordância considerável entre componentes *in situ* e invasivos em relação ao grau ( $kappa$  ponderada = 0,64). **CONCLUSÃO:** Demonstramos maior frequência de positividade da expressão do HER-2 em CDIS que no CDI e do RE e Ki-67 alto no CDIS associado ao CDI. Observamos maior relação do RE com o baixo grau nuclear, enquanto o Ki-67 ao alto grau. O CDIS apresentou mais alto grau nuclear quanto ao CDI. Houve maior frequência de apresentação mista dos padrões arquiteturais. O padrão puro menos comum foi o micropapilar e o mais comum o sólido. A comedonecrose foi mais frequente no padrão sólido. Nossos resultados mostraram que o alto grau era mais comum no subtipo sólido e comedonecrose e o baixo grau mais frequente no cribriforme. Encontramos maior comprometimento da margem cirúrgica no CDIS puro em comparação com o invasivo associado ao CDIS.

Palavras-chave: 1. Carcinoma ductal *in situ*, 2. Câncer de mama, 3. Imuno-histoquímica, 4. Padrão arquitetural

ACRUX, Thiago Mattos. Ductal carcinoma *in situ* of the breast (DCIS) pure and associated with the invasive: architectural, cytological and immunohistochemical findings. 67 f. il. Dissertation (Master's Degree in Human Pathology) - Federal University of Bahia. Oswaldo Cruz Foundation, Gonçalo Moniz Institut, Salvador, 2017.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Many classification schemes were proposed for ductal carcinoma *in situ*. Architectural heterogeneity is widely recognized. A cytonuclear classification appears to have a greater prognostic significance than the architectural pattern. **OBJECTIVE:** This study evaluated the histopathological features of ductal carcinoma *in situ*, including cytological grade and architectural pattern and immunohistochemical (IHC) in pure DCIS and DCIS associated with invasive carcinoma. **METHODS:** We evaluated a series of 232 cases of pure DCIS or associated with invasive mammary carcinoma of a total of 493 mammary carcinomas from a population consisting by women diagnosed with breast cancer and submitted to surgery on the tertiary São Rafael Hospital, in the city of Salvador / Brazil, from 2011 to 2015. **RESULTS:** DCIS presented a mixed architectural pattern in most cases (56%), solid subtype was the most common morphology (30%). High-grade DCIS was identified in 84/221 cases (38%) and comedonecrosis was present in 106/221 cases (48%). Among the architectural patterns of DCIS, high grade was more common in the solid subtype (61/155 cases, 39%,  $p < 0.001$ ). Only 32% of tumors with papillary pattern had high nuclear grade. Patients with high-grade DCIS are younger than patients with low-grade DCIS (media 50 vs 59 years). Tumor size was greater in the presence of comedonecrosis than in the absence (media 27 vs 20 mm /  $p = 0.009$ ). HER2 positive was more frequent on pure DCIS (32%) compared with invasive DCIS (19%), ( $p, 135$ ) and Ki-67 high positive ( $> 20\%$ ) was more frequent in the DCIS group associated with invasive (54%) ( $p 0.064$ ). ER was positive in 81% of cases with cribriform pattern ( $p, 013$ ). Substantial agreement was observed between *in situ* and invasive components in relation to the degree (weighted kappa = 0.64). **CONCLUSION:** We demonstrated a higher frequency of positivity of HER-2 expression in DCIS than IDC and ER and high Ki-67 in DCIS associated with IDC. We observed a higher ratio of ER to low nuclear grade, while Ki-67 to high grade. DCIS presented a higher nuclear grade than IDC. There was a higher frequency of mixed presentation of architectural patterns. The less common pure pattern was the micropapillary and the most common solid. Comedonecrosis was more frequent in the solid pattern. Our results showed that the high grade was more common in the solid subtype and comedonecrosis and low grade was more frequent in the cribriform. We found greater number of surgical margin positive on DCIS pure compared to the invasive associated with DCIS.

Key words: 1. Ductal carcinoma *in situ*, 2. Breast cancer, 3. Immunohistochemistry, 4. Architectural pattern



## LISTA DE TABELAS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabela 1.</b> Frequências dos padrões arquiteturais do carcinoma ductal <i>in situ</i>   | <b>35</b> |
| <b>Tabela 2.</b> Correlação dos diferentes padrões arquiteturais puro e misto do carcinoma ductal <i>in situ</i> nos grupos CDIS e CDIS associado ao CDI - Numero/TOTAL ( % )             | <b>36</b> |
| <b>Tabela 3.</b> Positividade dos marcadores IHQ nos grupos CDIS puro e no componente invasivo do CDIS associado ao CDI - Numero/TOTAL ( % )  | <b>37</b> |
| <b>Tabela 4.</b> Positividade dos marcadores IHQ nos diferentes padrões arquiteturais do carcinoma ductal <i>in situ</i> . Numero/TOTAL ( % )   | <b>38</b> |
| <b>Tabela 5.</b> Frequências de grau nuclear do CDIS puro e associado ao invasivo. Número/TOTAL ( % )   | <b>39</b> |
| <b>Tabela 6.</b> Grau nuclear e padrões arquiteturais do carcinoma ductal <i>in situ</i> . Número/TOTAL ( % )   | <b>39</b> |
| <b>Tabela 7.</b> Ocorrência de recidiva locoregional nos diferentes marcadores IHQ do carcinoma ductal <i>in situ</i> no grupo CDIS associado ao CDI - Numero/TOTAL ( % )                 | <b>40</b> |
| <b>Tabela 8.</b> Ocorrência de recidiva locoregional nos diferentes padrões arquiteturais do carcinoma ductal <i>in situ</i> nos grupos CDIS e CDIS associado ao CDI - Numero/TOTAL ( % ) | <b>41</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>AI</b>              | Aromatase Inhibitor   |
| <b>AJCC</b>            | American Joint Committee on Cancer  |
| <b>ASCO</b>            | Sociedade Americana de Oncologia Clínica  |
| <b>BRCA 1</b>          | Gene do câncer de mama tipo 1 (Breast Cancer tipo 1)  |
| <b>bcl-2</b>           | proteína bcl2 – marcador de apoptose  |
| <b>CAP</b>             | Colégio Americano de Patologistas   |
| <b>CDI</b>             | Carcinoma Ductal Invasor  |
| <b>CDIS</b>            | Carcinoma Ductal “ <i>in situ</i> ”   |
| <b>CIE</b>             | Componente Intraductal Extenso  |
| <b>CLIS</b>            | Carcinoma Lobular “ <i>in situ</i> ”  |
| <b>CEP</b>             | Comitê de Ética em Pesquisa   |
| <b>CISH</b>            | Hibridização cromogênica <i>in situ</i>   |
| <b>CK</b>              | Citoqueratina   |
| <b>CK5</b>             | Citoqueratina 5   |
| <b>CK5/6</b>           | Citoqueratina 5/6   |
| <b>CK8</b>             | Citoqueratina 8   |
| <b>DNA</b>             | Acido desoxirribonucleico   |
| <b>E- caderina</b>     | Caderina epitelial  |
| <b>EBCTCG</b>          | Early Breast Cancer Trialist Cooperative Group  |
| <b>EGF</b>             | Fator de crescimento epidérmico   |
| <b>EGFR</b>            | Receptor do fator de crescimento epidérmico   |
| <b>EUA</b>             | Estados Unidos da America   |
| <b>FISH</b>            | Hibridização por fluorescência <i>in situ</i>   |
| <b>HER1</b>            | Human Epidermal Growth Factor Receptor – Type 1 (receptor 1 do fator de crescimento epidérmico) |
| <b>HER2 (c-erB-b2)</b> | Human Epidermal Growth Factor Receptor – Type 2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico) |
| <b>H.E</b>             | Hematoxilina-eosina   |
| <b>HR</b>              | <i>Hazardratio</i>  |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>IA</b>                      | Inibidor de Aromatase   |
| <b>IC</b>                      | Intervalo de confiança  |
| <b>IHQ</b>                     | Imuno-histoquímica  |
| <b>INCA</b>                    | Instituto Nacional do Câncer  |
| <b>IPN</b>                     | Índice Prognóstico de Nottingham  |
| <b>Ki-67</b>                   | Anticorpo monoclonal - anti núcleo proteína relacionado à proliferação celular                    |
| <b>LN</b>                      | Linfonodo   |
| <b>MIB-1</b>                   | Anticorpo monoclonal anti Ki-67   |
| <b>miRNA</b>                   | microRNA  |
| <b>MKi67</b>                   | Antígeno identificado pelo anticorpo Ki-67  |
| <b>NCCN</b>                    | National Comprehensive Cancer Network   |
| <b>NSABP</b>                   | National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project   |
| <b>pTNM</b>                    | TNM patológico  |
| <b>pT</b>                      | Tamanho de tumor primário segundo o TNM   |
| <b>p63</b>                     | Proteína tumoral p63  |
| <b>p53</b>                     | Proteína tumoral p53  |
| <b>RE</b>                      | Receptor de estrógeno   |
| <b>RP</b>                      | Receptor de progesterona  |
| <b>RP</b>                      | Razão de prevalência  |
| <b>RNA</b>                     | Ácido ribonucleico  |
| <b>RL</b>                      | Recidiva Local  |
| <b>RR</b>                      | Risco relativo  |
| <b>RLR</b>                     | Recidiva locoregional   |
| <b>SG</b>                      | Sobrevida Global  |
| <b>SOE</b>                     | Sem outras especificações   |
| <b>TMA</b>                     | Microarranjos de tecido   |
| <b>TN</b>                      | Triplo-negativo   |
| <b>TNM</b>                     | T=tumor, N=número de linfonodos acometidos pela neoplasia, M=ocorrência de metástases à distância |
| <b>TGF <math>\alpha</math></b> | Fator de transformação de crescimento $\alpha$  |
| <b>TP53</b>                    | Proteína tumoral p53  |
| <b>UICC</b>                    | União Internacional contra o Câncer   |

## SUMÁRIO

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | 13 |
| 2     | <b>JUSTIFICATIVA</b> .....  | 16 |
| 3     | <b>OBJETIVOS</b> .....  | 17 |
| 3.1   | OBJETIVO GERAL.....   | 17 |
| 3.2   | OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....   | 17 |
| 4     | <b>REVISAO DE LITERATURA</b> .....  | 18 |
| 4.1   | EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA .....   | 18 |
| 4.2   | CARCINOMA DUCTAL IN SITU .....  | 18 |
| 4.3   | EVOLUÇÃO DO CARCINOMA DE MAMA PRIMÁRIO .....  | 19 |
| 4.4   | FATORES PREDITIVOS E PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE MAMA .....   | 20 |
| 4.5   | PADRÃO ARQUITETURAL.....  | 20 |
| 4.6   | FATORES PROGNÓSTICOS .....  | 21 |
| 4.7   | IMUNO-HISTOQUÍMICA .....  | 22 |
| 4.7.1 | <b>Receptores Hormonais</b> .....   | 22 |
| 4.7.2 | <b>Expressão de HER-2</b> .....   | 22 |
| 4.7.3 | <b>Índice de Proliferação Ki 67</b> .....   | 23 |
| 4.8   | CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DO CDIS .....   | 23 |
| 4.9   | COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO NO CARCINOMA DUCTAL.....   | 25 |
|       | INVASIVO .....  | 25 |
| 5     | <b>ARTIGO</b> .....   | 26 |
| 5.1   | INTRODUÇÃO.....   | 29 |
| 5.2   | PACIENTES E MÉTODOS .....   | 31 |
| 5.2.1 | <b>Desenho de Estudo e Critérios Inclusão de Pacientes</b> .....  | 31 |
| 5.2.2 | <b>Levantamento de Dados e Variáveis de Estudo</b> .....  | 31 |
| 5.2.3 | <b>Histologia e Coloração Imuno-histoquímica</b> .....  | 32 |
| 5.2.4 | <b>Análise Estatística</b> .....  | 33 |
| 5.3   | RESULTADOS .....  | 33 |
| 5.3.1 | <b>Padrão Arquitetural nos Componentes Histológicos do Carcinoma In Situ puro e associado ao Invasivo</b> ..... | 35 |
| 5.3.2 | <b>Imuno-histoquímica nos Componentes Histológicos do Carcinoma In Situ puro e associado ao Invasivo</b> .....  | 37 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 5.3.3 | <b>Imuno-histoquímica e Padrão Arquitetural</b> .....   | 37 |
| 5.3.4 | <b>Grau Citológico nos Componentes Histológicos do Carcinoma In Situ puro e associado ao Invasivo</b> ..... | 38 |
| 5.3.5 | <b>Padrão Arquitetural e Grau Citológico</b> .....  | 39 |
| 5.3.6 | <b>Análise de Recidiva</b> .....  | 40 |
| 5.4   | <b>DISCUSSÃO</b> .....  | 41 |
|       | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....   | 50 |
| 6     | <b>CONCLUSÃO GERAL</b> .....  | 56 |
|       | <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | 57 |
|       | <b>ANEXO - ESTADIAMENTO CLINICO E PATOLÓGICO</b> .....  | 66 |

# 1 INTRODUÇÃO

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) da mama é um aumento da proliferação epitelial dos ductos terminais das unidades lobulares e dos ductos de drenagem com atipia celular, de sutil à marcada, confinadas pela membrana basal, com tendência de progressão para câncer de mama invasivo. Era uma doença relativamente incomum, representando menos de 1% de todos os casos recém-diagnosticados de câncer (NEMOTO et al., 1980). Após o *screening* mamográfico, a incidência deste subgrupo de câncer de mama apresentou um rápido crescimento, Ernster et al. (1996) relataram um aumento de 557% em novos casos de CDIS de 1983 a 1992. Rapidamente surgiu uma grande quantidade de novos casos de uma doença que era pouco conhecida. Em 1983, havia aproximadamente 4.900 casos de CDIS nos EUA, mas uma década depois, o número aumentou para 23.368 (ERNSTER, 1996).

Durante a década de 1970 a maioria dos casos de CDIS, devido à sua raridade, eram agrupados sendo geralmente considerados como uma doença única com um único tratamento, que era a mastectomia, uma vez que a heterogeneidade da doença não era conhecida. O conceito de CDIS como uma única entidade de doença não é mais válido e o CDIS é considerado hoje um grupo heterogêneo de lesões com diversos potenciais de malignidade (SILVERSTEIN, 1998). Uma variedade de classificações baseadas em padrões arquiteturais, histológicos, grau nuclear, necrose, diferenciação citonuclear ou várias combinações desses fatores estão sendo usadas atualmente (HOLLAND et al., 1994; SILVERSTEIN et al., 1996; BLACK; BARCLAY; HANKEY, 1975; BLACK; OPLER; SPEER, 1955; HARRIS et al., 2010).

Os patologistas geralmente dividem o CDIS em cinco subtipos arquiteturais (papilar, micropapilar, cribriforme, sólido e comedo). Tornou-se bastante comum agrupar os quatro primeiros juntos como CDIS não-comedo e compará-los com as demais lesões comedo. Isso foi feito porque o CDIS comedo é freqüentemente associado à aneuploidia, alto grau nuclear (AASMUNDSTAD; HAUGEN, 1990), maior taxa de proliferação (MEYER, 1986), superexpressão do HER2 / neu (c-erbB2) (BARNES et al., 1991; BARTKOVA et al., 1990), comportamento mais agressivo (LAGIOS et al., 1989; SCHWARTZ, 1994) com maior risco de recorrência e progressão para câncer invasivo (LAGIOS et al., 1989; SILVERSTEIN et al., 1990). As lesões não-comedo tendem a ser o oposto. No entanto, uma divisão por arquitetura é uma simplificação porque qualquer subtipo arquitetural pode apresentar qualquer grau

nuclear com ou sem necrose de tipo comedo. Não é incomum que as neoplasias de alto grau nuclear com padrão arquitetural não-comedo expressem marcadores biológicos semelhantes às neoplasias tipo comedo de alto grau e se comportem como essas. Além disso, as misturas de vários subtipos arquiteturais dentro de uma única amostra de tumor são comuns. Na série de Van Nuys, aproximadamente 70% de todas as lesões apresentaram quantidades significativas de dois ou mais subtipos arquiteturais diferentes. Além disso, não existe uma concordância exata de consenso de quanta necrose precisa estar presente para considerar a lesão CDIS comedo. Além da necrose do tipo comedo, o grau nuclear, o tamanho do tumor e a medida da margem são todos preditores importantes de recorrência local após o tratamento conservador da mama (BELLAMY et al., 1993; FISHER et al., 1995; LAGIOS et al., 1989; SILVERSTEIN et al., 1995, 1996; SOLIN et al., 1993).

Seria benéfico para a condução dos pacientes, a escolha do tratamento e as políticas de seguimento, se a classificação de subgrupos de pacientes com pior ou melhor prognóstico pudessem ser confiáveis. Com esse propósito foram apresentadas diversas propostas para sistemas de classificação do CDIS (HOLLAND et al., 1994). O sistema proposto por Holland et col., (1994), na Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC), baseou-se na diferenciação citonuclear e arquitetural com referência especial à polarização celular. O sistema de Van Nuys, proposto por Silverstein et col. (1996), baseia-se na classificação nuclear e na presença ou ausência de necrose do tipo comedo, e há indicações de que esses subgrupos têm uma probabilidade diferente de recorrência local após a cirurgia conservadora da mama com maior recorrência local para lesões de alto grau e com comedonecrose (SILVERSTEIN et al., 1995).

Um grande número de marcadores tem sido implicados na identificação de subgrupos de CDIS por imuno-histoquímica (IHC). Os marcadores mais utilizados são RE, RP, HER2 e Ki-67. Como no câncer de mama invasivo, às vezes são usados para determinar o subtipo e a "agressividade" do CDIS. A expressão dos receptores hormonais, baixo grau nuclear e pequena porcentagem de células Ki-67 positivas no CDIS estão relacionados a uma menor taxa de recorrência invasiva (KERLIKOWSKE et al., 2010; PROVENZANO et al., 2004; SARODE et al., 2011). Em geral, a superexpressão de HER2 está associada a maiores taxas de recorrência (HAN et al., 2012).

Com base em estudos patológicos, moleculares e epidemiológicos, acredita-se que o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) seja um precursor do carcinoma ductal invasivo (CDI)

(BURSTEIN et al., 2004). Embora este modelo seja apoiado por pesquisas clínicas e moleculares (BUERGER et al., 2000; HWANG et al., 2004; O'CONNELL et al., 1998; SIMPSON et al., 1997), é apenas uma teoria na tumorigênese da mama, uma vez que a relação entre lesões pré-invasivas e carcinoma invasivo ainda permanece obscura (WIECHMANN; KUERER, 2008).

O grau do carcinoma ductal *in situ* que acompanha o carcinoma ductal infiltrante pode ser um fator prognóstico independente, no entanto, esse efeito pode ser complexo. Estudos anteriores sugeriram que o CDI acompanhado do CDIS representa uma entidade clínica e biológica distinta do CDI puro. De fato, demonstrou-se que o CDI com acompanhamento do CDIS apresentou resultados biológicos e de sobrevivência favoráveis, embora alguns achados não atingiram significância estatística. No entanto, resultados opostos também foram apresentados. Esses estudos envolveram apenas um pequeno número de pacientes e não mostrou a implicação prognóstica do CDI acompanhado do CDIS. (CARABIAS-MESEGUER et al., 2013; CHAGPAR et al., 2009; JO; CHUN, 2006; SILVERSTEIN et al., 1995; WONG et al., 2010, 2012).

Uma abordagem possível é investigar a relação entre o grau do CDIS e o grau do componente invasivo em vista do significado prognóstico já estabelecido da classificação histológica no carcinoma invasivo. Uma correlação positiva sugeriria que a agressividade do desenvolvimento de carcinoma invasivo a partir do CDIS poderia ser predita do estudo do componente CDIS (CADMAN; OSTROWSKI; QUINN, 1997).

Portanto, a fim de melhor compreender o carcinoma mamário *in situ* puro e associado ao carcinoma invasor propomos reconhecer as características morfológicas, a frequência de positividade dos marcadores imuno-histoquímicos (RE, RP, HER2, Ki-67) e fatores preditivos e prognósticos além da análise de recorrência para prever o risco de recidiva nos diferentes grupos estudados.



## 2 JUSTIFICATIVA

A realização desta pesquisa permitirá a caracterização dos subgrupos imuno-histoquímicos e características histopatológicas em pacientes portadoras de carcinoma *in situ* da mama puro e associado ao invasivo em Salvador/Bahia (Brasil) e a avaliação da distribuição desses subgrupos em relação aos principais fatores preditivos e prognósticos. A associação entre o diagnóstico histológico e o perfil imuno-histoquímico pode ajudar na determinação do perfil de recorrência do carcinoma da mama, com o objetivo de orientar o tratamento e, conseqüentemente, alcançar uma melhor resposta terapêutica. Há relevância ainda no que tange a falta de dados brasileiros de grande casuística e atualizada dessas correlações.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as características morfológicas, a frequência de positividade dos marcadores imuno-histoquímicos (RE, RP, HER2, Ki-67) e fatores preditivos e prognósticos no carcinoma *in situ* da mama puro e associado ao invasivo.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Descrever a correlação de positividade dos receptores de estrógeno e de progesterona, índice de proliferação celular Ki-67 e superexpressão de HER2 nos componentes histológicos do carcinoma *in situ* e invasivo;

3.2.2 Descrever a correlação do grau e padrão arquitetural do carcinoma *in situ* com a positividade dos receptores hormonais (RE e RP), Ki-67 e HER-2.

3.2.3 Descrever as características morfológicas do carcinoma *in situ* da mama puro e associado ao invasivo.

3.2.4 Analisar recorrência do câncer de mama no carcinoma *in situ* da mama puro e associado ao invasivo.

## 4 REVISAO DE LITERATURA

### 4.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres, excetuando-se os casos de pele não melanoma. Em 2012 houve aproximadamente 1,7 milhão de casos novos de câncer no mundo e 25% desse total foi representado por casos de câncer mama. É a quinta causa de morte por câncer em geral (522.000 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

No Brasil, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres, excluídos os tumores de pele não melanoma, considerando todas as regiões, exceto na região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a primeira posição. Foram estimados 57.960 casos novos para o ano de 2016, que representam uma taxa de incidência de 56,2 casos por 100.000 mulheres (BRASIL. Ministério da Saúde, 2016). A faixa etária da população feminina com maior risco de doença está entre as idades de 50 e 69 anos, de acordo com o Ministério da Saúde. O acesso a medidas preventivas secundárias (exame clínico de mamas e, sobretudo, realização de mamografia) relacionadas a esse tipo de câncer tem ainda limitações significativas para essas mulheres (AZEVEDO e SILVA; BUSTAMANTE-TEIXEIRA; GUERRA, 2009). Na Bahia, as estimativas para o ano de 2016 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes são de 35,18 (2760 casos) e na Capital de 64,06 (1000 casos) (BRASIL. Ministério da Saúde , 2016).

A incidência do CDIS aumentou acentuadamente nos Estados Unidos (EUA), de 5,8 por 100.000 mulheres na década de 1970 para 32,5 por 100.000 mulheres em 2004 e depois atingiu um platô (VIRNIG et al., 2010). Aproximadamente 25% das lesões neoplásicas de mama diagnosticadas nos EUA são CDIS, ou seja, mais de 51.000 mulheres somente nos EUA em 2015 (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2016).

### 4.2 CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS), também chamado de carcinoma intraductal, é uma neoplasia que não apresenta invasão do estroma mamário. O carcinoma *in situ* da mama desenvolve-se dentro do sistema ductal, frequentemente, na unidade ducto lobular terminal. Segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, 2003), o CDIS é a neoplasia intraductal caracterizada pelo aumento da proliferação epitelial com presença de atipias celulares, que variam de sutis a acentuadas e possuem uma tendência de progressão para o carcinoma invasor (TAVASSOLI; DEVILEE, 2003).

O CDIS é uma lesão heterogênea sob o ponto de vista histológico, podendo constituir um espectro de lesões. O crescimento intraductal pode apresentar uma grande variedade de padrões arquiteturais: sólido, cribriforme, papilar, micropapilar e comedo, na sua forma pura ou combinada. O componente intraductal pode ser bem diferenciado como nos casos micropapilares e cribriformes, apresentando proliferação monótona e uniforme, já nos casos de comedocarcinoma, há um pleomorfismo celular acentuado com mitoses atípicas (ELSTON; ELLIS, 1991; PAGE; ANDERSON, 1987).

#### 4.3 EVOLUÇÃO DO CARCINOMA DE MAMA PRIMÁRIO

A carcinogênese mamária consiste num processo múltiplo de alterações, onde as células da unidade ducto-lobular normais modificam-se à hiperplásicas, de hormônio insensível ao câncer hormônio responsivo. O câncer mamário invasor se origina possivelmente em alterações mamárias proliferativas preexistentes. As alterações consideradas pré-malignas são: hiperplasia ductal usual e atípica (HDA), hiperplasia lobular atípica (HLA), carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Embora o CLIS e o CDIS apresentem particularidades malignas - como a perda de controle de proliferação celular - elas não apresentam as características de invasão e metástase, o que permite que sejam consideradas alterações pré-malignas (HARRIS, 2010).

A maioria dos carcinomas ductais invasivos (CDI) possui um componente de carcinoma “*in situ*” (CDIS) associado, com a extensão desse componente “*in situ*” variável consideravelmente. Acredita-se que o carcinoma invasor seja derivado de um componente “*in situ*”, devido à coexistência das duas lesões e também pelas semelhanças histológicas entre os componentes invasores e “*in situ*” dentro da mesma lesão. Diversos estudos relatam que os

carcinomas invasores de baixo grau são mais frequentemente associados a carcinomas “*in situ*” de baixo grau, e os carcinomas invasores de alto grau associados com carcinomas “*in situ*” também de alto grau (LAMPEJO et al., 1994). Além disso, avaliando-se as anormalidades genéticas e o perfil de marcadores biológicos, os carcinomas invasores e “*in situ*” coexistentes, na maioria das vezes dividem as mesmas alterações genéticas e o mesmo imunofenótipo (LAMPEJO et al., 1994).

#### 4.4 FATORES PREDITIVOS E PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE MAMA

A determinação do prognóstico dos tumores de mama, pela classificação quanto ao tamanho e comprometimento dos linfonodos axilares, não explica, de maneira adequada, as diferenças clínicas observadas entre pacientes com o mesmo estadiamento (LAGIOS et al., 1989).

Os fatores prognósticos na doença invasiva são indicadores que auxiliam a determinar a história natural da doença, na ausência de tratamento complementar. Dentre os fatores prognósticos mais importantes, estão: idade da paciente, comprometimento dos linfonodos axilares, tamanho tumoral, tipo histológico, grau histológico e marcadores biomoleculares (RE, RP, HER2, Ki-67) envolvidos no processo carcinogênico. Os fatores preditivos predizem a probabilidade de resposta a determinadas terapias, considerando-se os receptores hormonais de estrogênio como um dos mais importantes. Alguns desses fatores podem assumir ambas as funções, como fatores preditivos e prognósticos ao mesmo tempo como é o caso dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona, assim como o HER2 superexpresso (HARRIS et al., 2010).

#### 4.5 PADRÃO ARQUITETURAL

A arquitetura do CDIS foi dividida em única, quando > 90% do tumor *in situ* exibe somente um padrão arquitetural e misto quando o padrão dominante constitui < 90% do carcinoma *in situ*. O padrão arquitetural cribriforme é o mais comumente encontrado no CDIS de baixo grau. As células apresentam, em geral, formatos e tamanhos uniformes, com núcleo

de localização central. O grau nuclear pode variar de baixo a alto grau. Ocasionalmente, pode estar associado à necrose (JAFFER; BLEIWEISS, 2002).

O CDIS papilar é um padrão arquitetural associado ao grau nuclear baixo ou moderado, constituído por população uniforme de células, ao redor de eixos conjuntivo-vasculares, que formam prolongamentos papilares para o interior dos ductos. A forma micropapilar não exibe o eixo conjuntivo-vascular e apresentam tendência à multicentricidade na forma pura (JAFFER; BLEIWEISS, 2002). O CDIS de padrão sólido caracteriza-se pela proliferação celular e por obliteração completa da luz ductal, podendo variar o grau nuclear de baixo a alto. Por fim, a categoria comedo é relacionada ao pior prognóstico. É composta por células grandes, com necrose extensa e acentuada atipia nuclear, frequentemente está associada à microcalcificações (JAFFER; BLEIWEISS, 2002).

Existem também alguns tipos raros de padrão arquitetural como o endócrino, o apócrino e o hipersecretor, que apresentam comportamentos biológicos pouco definidos (ELSTON; ELLIS, 1991; JAFFER; BLEIWEISS, 2002; PAGE; ANDERSON, 1987). Isso ressalta a dificuldade diagnóstica determinada pelas alterações mamárias do CDIS, pois mesmo com critérios estabelecidos há mais de 30 anos, muitas vezes, o diagnóstico parece ser duvidoso, principalmente entre os casos de HDA e CDIS de baixo grau (PAGE; ANDERSON, 1987; TAVASSOLI; DEVILEE, 2003). A HDA, pelos critérios de Page, é a alteração proliferativa que apresenta características de um CDIS, mas que não preenche todos os critérios para tal (PAGE; ANDERSON, 1987). Os critérios de Tavassoli e Norris consideram que a HDA tem os critérios do CDIS, porém com diâmetro menor que 2 mm (TAVASSOLI; NORRIS, 1990).

#### 4.6 FATORES PROGNÓSTICOS

Os indicadores de prognósticos e os fatores anatomopatológicos mais importantes para o controle local do CDIS são: grau histológico, extensão da lesão, margens cirúrgicas livres (GOLDHIRSCH et al., 2005). Vários estudos sugerem que o grau nuclear é o indicador prognóstico mais importante, dentre os parâmetros semiquantitativos (diferenciação tubular, alteração nuclear e número de mitoses) (FISHER; REDMOND;

FISHER, 1980). O grau nuclear e a necrose definem o risco de recorrência local e transformação invasiva entre os subgrupos de CDIS (LAGIOS et al., 1989; SCOTT et al., 1997). O grau nuclear independe do padrão arquitetural. Lesões de alto grau podem apresentar qualquer padrão histo-arquitetural. No entanto, lesões com padrões histológicos uniformes são associadas a baixo grau nuclear (PAGE; ANDERSON, 1987).

Além dos fatores prognósticos clássicos como estadiamento TNM, grau e tipo histológico, os receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (RP) e a superexpressão do HER2 estão validados e se consolidaram como alvo terapêutico (FITZGIBBONS et al., 2000; WOLFF et al., 2013).

## 4.7 IMUNO-HISTOQUÍMICA

### 4.7.1 Receptores Hormonais

Os estrogênios são agentes estimuladores da proliferação celular mamária. Sua fração mais potente, o estradiol, liga-se aos RE e induz a produção de fatores de crescimento que estimulam a divisão celular por mecanismo autócrino. Os receptores hormonais são considerados, tanto fatores prognósticos quanto fatores preditivos. A presença de RE e RP é um fator preditivo forte de resposta ao tratamento hormonal que é normalmente utilizado por um período de 5 anos. Pacientes onde os tumores são receptores hormonais positivos apresentam intervalos livre de doença mais longos. Dados do estudo NSABP (1988) mostram que o aumento da sobrevida livre de doença é de cerca de 10% em 5 anos (CLARK; MCGUIRE, 1988).

### 4.7.2 Expressão de HER-2

Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (Human epidermal growth factor receptor 2), é uma proteína da membrana celular expressa em praticamente todas as células epiteliais, envolvida no controle do crescimento celular, constituindo o receptor de tirosina-quinase. Cerca de 25 a 30% dos tumores de mama apresentam ampliação do oncogene HER-2/neu e que esta alteração genômica está associada à prognóstico pior. Sua

superexpressão está associada a uma agressividade tumoral maior, taxas de recorrência mais altas e um número maior de linfonodos positivos (ARNES et al., 2009).

Este achado levou ao desenvolvimento de terapias alvo que mostraram um impacto significativo na sobrevida das mulheres que expressam HER-2 em seus tumores (ROMOND et al., 2005; SLAMON et al., 1987) sendo fator preditivo de resposta terapêutica à terapia-alvo, como transtuzumab e lapatinib.

#### 4.7.3 Índice de Proliferação Ki-67

O Ki-67 é uma proteína nuclear associada à proliferação celular. O valor prognóstico do Ki-67 nos estágios iniciais do câncer de mama foi demonstrado em duas grandes metanálises. De Azambuja et al., (2007) mostram que a positividade do Ki-67 estava associada a maior risco de recidiva, tanto no grupo com linfonodo negativo quanto positivo. Uma outra metanálise de Stuart-Harris (2008) incluindo 43 estudos e 15.790 pacientes correlacionaram a positividade do Ki-67 com piora na sobrevida livre de doença e sobrevida global (STUART-HARRIS et al., 2008).

#### 4.8 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DO CDIS

A relação entre o risco de recorrência local em pacientes tratados com cirurgia conservadora de mama e achados histológicos foi sugerida por Lagios et al., (1989). O sistema de classificação utilizado antes tinha como base o grau nuclear e a necrose, ao invés do padrão arquitetural. Foi possível estratificar essas lesões em dois grupos: um de alto risco para recorrência local (aqueles com alto grau nuclear) e outro com baixo risco de recorrência local (aqueles com baixo grau nuclear) após somente excisão isolada. Vários estudos subsequentes, avaliando pacientes submetidos à cirurgia, associada ou não à radioterapia, evidenciaram que lesões com alto grau nuclear, e presença ou não de comedonecrose, estão associadas a maior taxa de recorrência local, se comparadas com lesões sem essas características (BADVE et al., 1998; FISHER et al., 1999; HETELEKIDIS et al., 1999).



Vários sistemas de classificação histológica foram propostos para o CDIS. As classificações diferem quanto à terminologia e os critérios empregados na sua composição, no entanto se assemelham no reconhecimento de três subtipos principais de CDIS: alto, intermediário e baixo grau.

A classificação de Holland enfatiza a diferenciação citonuclear e secundariamente, a diferenciação arquitetural. Esse sistema classifica CDIS em três grupos: pouco, moderado (intermediário) e bem diferenciado. O termo “comedonecrose” não faz parte do critério diagnóstico. A necrose é definida como um achado associado, que pode ser uma necrose central dentro do ducto ou uma necrose celular individual e autofagocitose. São descritos também o padrão de crescimento e o tipo de calcificação. A classificação exclui a observação de tipos raros de CDIS, como apócrino, mucinoso ou anel de sinete (HOLLAND et al., 1994).

A escala de Van Nuys considera o grau nuclear e a presença ou ausência de necrose tipo comedo. A presença de alto grau nuclear, com ou sem comedonecrose, define o grupo 3. Das lesões remanescentes não alto grau, aquelas com necrose tipo comedo são grupo 2, e as sem necrose tipo comedo, grupo 1. Tipos especiais de CDIS são incluídos nesta classificação (SILVERSTEIN et al., 1996).

O grau nuclear de Black avalia as características nucleares das neoplasias tanto invasoras quanto inductais de mama. Os autores inicialmente propuseram um sistema de graduação nuclear com cinco graus estabelecidos de maneira inversa; ou seja, graus 0 e 1 para tumores pouco diferenciados e graus 3 e 4, para tumores bem diferenciados. Apesar da falta de apoio para esse método devido a esta inversão da ordem numérica, se encontra alta correlação deste sistema com a sobrevida das pacientes (BLACK; BARCLAY; HANKEY, 1975; BLACK; OPLER; SPEER, 1955).

Os achados que devem ser documentados para a avaliação do núcleo celular segundo protocolo do CAP, que é a classificação do Colégio Americano da Patologistas, são: pleomorfismo nuclear, diâmetro, presença de nucléolo, padrão da cromatina celular, número de mitoses e orientação celular (HARRIS et al., 2010).

#### 4.9 COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO NO CARCINOMA DUCTAL INVASIVO

O componente intraductal extenso (CIE) - Extensive Intraductal Component (EIC) - é descrito quando o carcinoma ductal invasivo SOE (CDI) tem um componente intraductal proeminente dentro dele ou se houver carcinoma intraductal (CDIS) presente em seções de tecido adjacente normal. O componente intraductal é classificado como extenso quando tumores apresentam CDIS ocupando > 25% da área compreendendo o carcinoma infiltrativo e/ou a presença de CDIS para além da borda do carcinoma infiltrante (JING et al., 1998).

Os tumores com CIE tendem a ser comparativamente mais comuns em pacientes mais jovens. A presença de CIE é um fator na predição de recidiva local após a cirurgia conservadora da mama e radioterapia. Os tumores com CIE podem ter uma taxa de recorrência de aproximadamente 25% em comparação com 5-8% em tumores sem CIE (JACQUEMIER et al., 1990).

## 5 ARTIGO

Este artigo desenvolverá na sua metodologia as análises necessárias para responder as hipóteses da dissertação de mestrado, apresentando no seu corpo os resultados e discussão tendo em vista os objetivos já descritos de descrever as características morfológicas, a frequência de positividade dos marcadores imuno-histoquímicos (RE, RP, HER2, Ki-67) e fatores preditivos e prognósticos no carcinoma *in situ* da mama puro e associado ao invasivo; Descrever a correlação de positividade dos receptores de estrógeno e de progesterona, índice de proliferação celular Ki-67 e superexpressão de HER2 nos componentes histológicos do carcinoma *in situ* e invasivo; Descrever a correlação do grau e padrão arquitetural do carcinoma *in situ* com a positividade dos receptores hormonais (RE e RP), Ki-67 e HER-2; Descrever as características morfológicas do carcinoma *in situ* da mama puro e associado ao invasivo; Analisar recorrência do câncer de mama no carcinoma *in situ* da mama puro e associado ao invasivo.

O artigo será submetido à publicação na revista científica Pathology Research and Practice.

## **Carcinoma ductal *in situ* da mama (CDIS) puro e associado ao invasivo: correlação dos achados arquiteturais, citológicos, imuno-histoquímicos e análise de recorrência.**

Thiago Mattos Acrux\*

Daniel Abensur Athanazio\*\*

Caroline dos Santos Rocha\*\*\*

Débora Gaudêncio Souza Feijó\*\*\*\*

### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Muitos esquemas de classificação foram propostos para o carcinoma ductal *in situ*. A heterogeneidade arquitetural é amplamente reconhecida. A classificação citonuclear parece ter maior significado de prognóstico do que o padrão arquitetural. **OBJETIVO:** Este estudo avaliou as características histopatológicas do carcinoma ductal *in situ* incluindo grau citológico e padrão arquitetural e imuno-histoquímica (IHQ) em CDIS puros e associados a carcinoma invasivo. **MÉTODOS:** Avaliamos uma série de 232 casos de CDIS puro ou associado ao carcinoma mamário invasivo de um total de 493 carcinomas mamários proveniente de uma população constituída por mulheres diagnosticadas com câncer de mama e submetidas a cirurgia no Hospital Terciário São Rafael, na cidade de Salvador/Brasil, no período de 2011 a 2015. **RESULTADOS:** O CDIS apresentou um padrão arquitetural misto na maioria dos casos (56%) sendo o subtipo sólido a morfologia mais comum (30%). CDIS de alto grau foi identificado em 84/221 casos (38%) e comedonecrose estava presente em 106/221 casos (48%). Entre os padrões arquiteturais do CDIS, o alto grau foi mais comum no subtipo sólido (61/155 casos, 39%;  $p < 0,001$ ). Apenas 32% dos tumores com padrão papilar possuíam alto grau nuclear. Os pacientes com CDIS de alto grau eram mais jovens em relação aos pacientes com CDIS de baixo grau (média 50 vs 59 anos). O tamanho do tumor foi maior na presença de comedonecrose do que na ausência (média 27 vs 20 mm /  $p = 0,009$ ). Foi mais frequente o HER 2 positivo no CDIS puro (32%) comparado ao CDIS associado ao invasivo (19%), ( $p = 0,135$ ) e o Ki-67 positivo alto ( $> 20\%$ ) foi mais frequente no grupo CDIS associado ao invasivo (54%) ( $p = 0,064$ ). O RE foi positivo em 81% dos casos com padrão cribriforme ( $p = 0,013$ ). Foi observada uma concordância considerável entre componentes *in situ* e invasivos em relação ao grau ( $\kappa$  ponderada = 0,64). **CONCLUSÃO:** Demonstramos maior frequência de positividade da expressão do HER-2 em CDIS que no CDI e do RE e Ki-67 alto no CDIS associado ao CDI. Observamos maior relação do RE com o baixo grau nuclear, enquanto o Ki-67 ao alto grau. O CDIS apresentou mais alto grau nuclear quanto ao CDI. Houve maior frequência de apresentação mista dos padrões arquiteturais. O padrão puro menos comum foi o micropapilar e o mais comum o sólido. A comedonecrose foi mais frequente no padrão sólido. Nossos resultados mostraram que o alto grau era mais comum no subtipo sólido e

comedonecrose e o baixo grau mais freqüente no cribriforme. Encontramos maior comprometimento da margem cirúrgica no CDIS puro em comparação com o invasivo associado ao CDIS.

---

\*Mestrando em Patologia Humana, pela Universidade Federal da Bahia/FIOCRUZ-BA. E-mail: [dracrux@gmail.com](mailto:dracrux@gmail.com)

\*\* Doutor em Patologia Humana, pela Universidade Federal da Bahia. Patologista do Hospital das Clínicas- Salvador – BA. E-mail: [dathanazio@gmail.com](mailto:dathanazio@gmail.com)

\*\*\* Residente de oncologia do Hospital São Rafael - Salvador – BA. E-mail: [carol\\_sr5@yahoo.com.br](mailto:carol_sr5@yahoo.com.br)

\*\*\*\* Residente de oncologia do Hospital São Rafael - Salvador – BA. E-mail: [deboragaudencio@yahoo.com.br](mailto:deboragaudencio@yahoo.com.br)

Palavras-chave: Carcinoma ductal *in situ*, Padrão arquitetural, imuno-histoquímica, câncer de mama

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Many classification schemes were proposed for ductal carcinoma *in situ*. Architectural heterogeneity is widely recognized. A cytonuclear classification appears to have a greater prognostic significance than the architectural pattern. **OBJECTIVE:** This study evaluated the histopathological features of ductal carcinoma *in situ*, including cytological grade and architectural pattern and immunohistochemical (IHC) in pure DCIS and DCIS associated with invasive carcinoma. **METHODS:** We evaluated a series of 232 cases of pure DCIS or associated with invasive mammary carcinoma of a total of 493 mammary carcinomas from a population consisting by women diagnosed with breast cancer and submitted to surgery on the tertiary São Rafael Hospital, in the city of Salvador / Brazil, from 2011 to 2015. **RESULTS:** DCIS presented a mixed architectural pattern in most cases (56%), solid subtype was the most common morphology (30%). High-grade DCIS was identified in 84/221 cases (38%) and comedonecrosis was present in 106/221 cases (48%). Among the architectural patterns of DCIS, high grade was more common in the solid subtype (61/155 cases, 39%,  $p < 0.001$ ). Only 32% of tumors with papillary pattern had high nuclear grade. Patients with high-grade DCIS are younger than patients with low-grade DCIS (media 50 vs 59 years). Tumor size was greater in the presence of comedonecrosis than in the absence (media 27 vs 20 mm /  $p = 0.009$ ). HER2 positive was more frequent on pure DCIS (32%) compared with invasive DCIS (19%), ( $p = 0.135$ ) and Ki-67 high positive ( $> 20\%$ ) was more frequent in the DCIS group associated with invasive (54%) ( $p = 0.064$ ). ER was positive in 81% of cases with cribriform pattern ( $p = 0.013$ ). Substantial agreement was observed between *in situ* and invasive components in relation to the degree (weighted kappa = 0.64). **CONCLUSION:** We demonstrated a higher frequency of positivity of HER-2 expression in DCIS than IDC and ER and high Ki-67 in DCIS associated with IDC. We observed a higher ratio of ER to low nuclear grade, while Ki-67 to high grade. DCIS presented a higher nuclear grade than IDC.

There was a higher frequency of mixed presentation of architectural patterns. The less common pure pattern was the micropapillary and the most common solid. Comedonecrosis was more frequent in the solid pattern. Our results showed that the high grade was more common in the solid subtype and comedonecrosis and low grade was more frequent in the cribriform. We found greater number of surgical margin positive on DCIS pure compared to the invasive associated with DCIS.

Key words: Ductal carcinoma *in situ*, Architectural pattern, Immunohistochemistry, Breast cancer

## 5.1 INTRODUÇÃO

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS), antigamente uma doença incomum, agora representa até 10-30% de todos os cânceres de mama recém-diagnosticados. Isto resulta em grande parte da detecção do CDIS por rastreio mamográfico (ERNSTER et al., 2002; LAKHANI et al., 2012; TAVASSOLI; DEVILEE, 2003). O CDIS, também chamado de carcinoma intraductal, é uma neoplasia que não apresenta invasão do estroma mamário, desenvolve-se dentro do sistema ductal e possui tendência de progressão para o carcinoma invasor (TAVASSOLI; DEVILEE, 2003).

Com o aumento do número de casos disponíveis para estudo, tornou-se evidente que o CDIS é um grupo heterogêneo de lesões com diferentes características clínicas, radiológicas, morfológicas e genéticas (BURSTEIN et al., 2004; PINDER, 2010) e com diferentes desfechos clínicos (LAGIOS et al., 1989; LEAL et al., 1995), reforçando a necessidade de um sistema de classificação histológica relevante. O sistema tradicional classifica o CDIS de acordo com os padrões arquiteturais, a presença ou ausência de necrose e do grau nuclear (CADMAN; OSTROWSKI; QUINN, 1997). É aceito a existência dos padrões arquiteturais sólido, cribriforme, micropapilar e papilar. O tipo comedo é discutido na literatura se é caracterizado pela presença de comedonecrose que pode estar associada a qualquer padrão arquitetural ou se é um grupo específico (PINDER, 2010). O CAP define o tipo comedo como lesões que apresentam a porção central de um espaço ductal envolvido substituída por uma área de necrose expansiva (LESTER et al., 2012). O tipo plano não é universalmente aceito

como CDIS totalmente desenvolvido. Tem sido considerado de forma variável como um CDIS micropapilar precoce ou até uma subvariante da hiperplasia ductal atípica (MOINFAR, 2010). Outros tipos especiais de CDIS, como o apócrino, o endócrino (argirofílico) e o anel de sinete, são todos definidos em critérios histológicos, em vez de padrões arquiteturais e eles pertencem ao padrão sólido de crescimento. Muitos casos mostram mais de um padrão arquitetural (LEAL et al., 1995; LENNINGTON et al., 1994; PINDER, 2010). Entre as características do CDIS, o padrão arquitetural e seu valor prognóstico têm sido controverso (LEONARD; SWAIN, 2004).

Em relação à graduação, é universalmente aceito que o grau nuclear é uma característica essencial, presente em todos os sistemas de classificação já propostos e atualmente em uso (PINDER et al., 2010). Existe uma associação, embora não consistente, entre o grau nuclear e o padrão de crescimento arquitetural. É geralmente aceito que a maioria dos carcinomas *in situ* micropapilares e cribriformes são de baixo grau nuclear e relativamente indolentes (JAFFER; BLEIWEISS, 2002). Além do CDIS comedo, que parece ser uma lesão mais agressiva. No entanto, o CDIS micropapilar foi encontrado associado à recorrência ipsilateral e contralateral de malignidade em análise multivariada em uma publicação de Fisher e colegas (2007), com 1.456 pacientes seguidos por um tempo médio de 10,5 anos no NSABP trial B-24. (FISHER et al., 2007)

Foram propostos vários sistemas de classificação (BELLAMY et al., 1993; KILLEEN; NAMIKI, 1991; POLLER et al., 1995) geralmente enfatizando a importância das características citonucleares, que parecem estar mais relacionadas ao desfecho clínico e às características biológicas além de serem mais constante em toda a lesão comparadas ao padrão arquitetural. Isto é importante já que nos espécimes de biópsia pode não estar disponível para exame toda a lesão.

O CDIS tem classificação complexa e as implicações clínicas de alguns achados são alvo de debate, no entanto, seguem-se as recomendações da OMS (LAKHANI et al., 2012).

O objetivo deste estudo foi determinar as frequências de subtipos arquiteturais do CDIS e grau nuclear de uma série de casos de CDIS da mama puro e associado ao invasivo, em nossa realidade, para correlacionar com as características clínicas, histopatológicas e imuno-histoquímicas e avaliar o grau de acordo entre componentes *in situ* e invasivos em

casos de CDIS que foram associados ao carcinoma invasivo, além de analisar a recorrência da doença nos grupos estudados.

## 5.2 PACIENTES E MÉTODOS

### 5.2.1 Desenho de Estudo e Critérios Inclusão de Pacientes

Foi realizado estudo descritivo e analítico, retrospectivo longitudinal em uma série de 493 carcinomas mamários consecutivos provenientes de uma população constituída por mulheres diagnosticadas com câncer de mama e submetidas à cirurgia e estudo histopatológico e imuno-histoquímico da peça cirúrgica no Laboratório de Patologia do Hospital São Rafael na cidade de Salvador/Bahia, no período de janeiro de 2011 a junho de 2015. Apenas mulheres com painel imuno-histoquímico completo e tratamento cirúrgico e clínico realizados no hospital foram selecionadas para este estudo, totalizando 399 pacientes. Destes foram selecionados 232 casos com presença do CDIS puro ou associado ao carcinoma invasivo. Não foram incluídos pacientes submetidas à cirurgia diagnóstica ou biópsias, somente cirurgia definitiva (quadrantectomia e mastectomias). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital - protocolo nº 029/2015.

### 5.2.2 Levantamento de Dados e Variáveis de Estudo

O recrutamento de casos foi realizado a partir do registro de câncer do referido centro hospitalar. Os dados foram coletados por meio de busca ativa de prontuários médicos e laudos imuno-histoquímicos, tendo como base as variáveis do estudo. Foram levantadas as seguintes variáveis: data da cirurgia, idade ao diagnóstico (em anos); tipo de cirurgia (conservadora - quadrantectomia ou não conservadora (radical – mastectomia e suas modificações); com ou sem abordagem linfonodal por biópsia de linfonodo sentinela e/ou esvaziamento axilar). As características tumorais foram: tamanho tumoral medido na peça cirúrgica pelo patologista; tipo histológico; grau nuclear e grau histológico; padrão arquitetural do carcinoma *in situ*; margem cirúrgica (categorizada em livre quando  $\geq 2$  mm; próxima quando  $< 2$  mm, mas não na tinta; e comprometida quando presente células tumorais na tinta nanquim); marcadores imuno-histoquímicos (RE, RP, HER2, Ki-67) avaliados no CDIS puro e no componente



invasor quando associado ao CDIS; Recidiva da doença locorregional (mama e axila), obtidos por informação proveniente da coleta de dados realizada até junho de 2016.

A recidiva local foi definida como uma recaída na mama ipsilateral clinicamente e histologicamente documentada e recidiva regional o comprometimento de cadeia linfonodal ipsilateral. Os pacientes entraram em seguimento clínico após realização de tratamento cirúrgico e foram seguidos a cada três meses no primeiro ano e de seis em seis meses a partir de então.

### 5.2.3 Histologia e Coloração Imuno-histoquímica

Os critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde (2012) (LAKHANI et al., 2012) e protocolo CAP 2012 (LESTER et al., 2012) foram utilizados para o diagnóstico histopatológico e classificação do CDIS e do invasivo. O grau nuclear do CDIS foi classificado como baixo, intermediário ou alto com base no tamanho nuclear, pleomorfismo, padrão de cromatina, presença de nucléolos e atividade mitótica. O grau histológico do carcinoma invasivo foi avaliado de acordo com o sistema de Bloom Richardson modificado por Elston-Ellis (BLOOM; RICHARDSON, 1957; PAGE, 1987) e classificado como baixo, intermediário ou alto com base em uma avaliação da formação de túbulos / glândulas, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica (LAKHANI et al., 2012).

Os aspectos arquiteturais e citológicos do CDIS, a presença ou ausência de necrose foram avaliados. Os principais tipos de CDIS, de acordo com o padrão de crescimento arquitetural (micropapilar, cribriforme, papilar, comedo e sólido) foram avaliados. Arquiteturalmente o CDIS foi dividido em puro/único, quando > 90% do tumor *in situ* apresentou um padrão arquitetural e misturado/misto quando o padrão dominante constituiu < 90% do carcinoma *in situ*.

A avaliação dos receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) foi realizada empregando-se critérios aceitos pela Conferência de Consenso do Colégio Americano de Patologistas (CAP) no período de tempo em que as reações foram realizadas. Quando 1% ou mais das células tumorais mostravam núcleos marcados, o tumor foi considerado positivo (FITZGIBBONS et al., 2000). Na avaliação do HER2, foram considerados os critérios propostos no manual do Herceptest e aceitos pela literatura no período de realização dos testes (DAKO, 1999; GOUVÊA et al., 2006). Os resultados positivos são aqueles com valor 3+

(fortemente positivo) e aqueles com o valor 2+ (fracamente positivo) por coloração com IHC e que mostraram amplificação do HER-2 com base no FISH (DAKO, 1999; FITZGIBBONS et al., 2000). A marcação pelo Ki-67 (clone MiB-1) na classificação dos tumores foi considerada como alto índice proliferativo (tumores com maior igual a 20% de núcleos marcados e baixo índice proliferativo (tumores com menos de 20% de núcleos marcados) (GOLDHIRSCH et al., 2013; KESHGEGIAN; CNAAN, 1995).

#### 5.2.4 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com SPSS, versão 21.0 (SPSS, Inc., Chicago IL, 2012). Os resultados foram apresentados por meio de tabelas; as variáveis categóricas expressas em frequências e percentuais – n (%). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão, e aquelas com distribuição não-normal, em mediana e intervalo interquartil. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através da estatística descritiva, análise gráfica e dos testes Kolmogorov-Sminorv e Shapiro-Wilk. O teste do  $\chi^2$  e, quando necessário, teste exato de Fisher foram utilizados para avaliar a associação entre os subtipos arquiteturais e graus do CDIS e as características clinicopatológicas de importância prognóstica; O teste t foi usado para comparar a idade entre os grupos. O teste de kappa ponderado foi utilizado para avaliar a concordância entre o grau nuclear de CDIS e o grau nuclear e histológico do carcinoma invasivo. Os valores de Kappa na faixa de 0,21 a 0,40 demonstraram concordância justa (LANDIS; KOCH, 1977). Todos os testes foram conduzidos levando em conta nível de significância  $\alpha$  de 0,05 e poder  $(1 - \beta)$  de 0,80.

### 5.3 RESULTADOS

A série de 399 carcinomas consistiu em 345 invasivos e 54 cânceres *in situ* puros, sendo 51 CDIS e 03 CLIS. O CDIS estava presente em 181 (57,8 %) dos 313 carcinomas ductais invasivos. Esses cânceres invasivos consistiram de 313 carcinomas ductais infiltrantes sem tipo especial (CDI), 17 carcinomas lobulares infiltrativos e 15 carcinomas de outros tipos especiais, sendo seis mucinosos puros, um micropapilar invasivo, um metaplásico e um carcinoma apócrino. Um total de 232 CDIS de 399 carcinomas mamários foram selecionados durante o período do estudo.

Não houve diferença significativa entre a idade ao diagnóstico no CDIS puro ( $51 \pm 10,7$  anos) e do CDIS associado ao CDI ( $53 \pm 11,8$  anos) ( $p = ,669$ ). A média de idade para CDIS de baixo grau foi de  $58,7 \pm 11,4$  anos, de  $53,0 \pm 11,0$  anos para o grau intermediário e de  $50,0 \pm 10,5$  anos para o alto grau.

O tamanho médio do CDIS puro foi de 14,5 mm. Houve diferença significativa entre o tamanho médio do CDIS puro e do CDIS associado ao CDI, média  $14,5\text{mm} \pm 11,4\text{mm}$  vs  $26,4\text{mm} \pm 21,6\text{mm}$  ( $p = ,000$ ), e entre o tamanho do CDIS na ausência e presença de comedonecrose ( $19,9\text{mm} \pm 16,6\text{ mm}$  vs  $27,1\text{ mm} \pm 23,1\text{mm}$ ),  $p = ,009$ .

Houve maior frequência de mastectomia comparado à cirurgia conservadora no grupo de CDIS associado ao invasivo 36,9% contra 20,5% no grupo do CDIS puro,  $p = ,039$ . Quanto ao tratamento clínico foram submetidos à quimioterapia 128 (71%) casos CDIS associado ao CDI e 5 (11%) no CDIS puro (cinco pacientes submetidos a QT neo); à hormonioterapia 128 (71%) casos CDIS associado ao CDI e 29 (66%) no CDIS puro; ao trastuzumabe 19 (16%) casos CDIS associado ao CDI e 1/20 (5%) no CDIS puro (paciente submetido a QT neo); à radioterapia 153 (85%) casos CDIS associado ao CDI e 33 (75%) no CDIS puro.

A presença de comprometimento linfonodal dentro de cada padrão arquitetural foi mais frequente no subtipo de padrão puro comedonecrose com 60,0% dos casos apresentando linfonodo comprometido contra 33,3% no subtipo micropapilar ( $p = ,882$ ). Em relação ao grau nuclear os CDIS grau 3 apresentaram maior frequência de comprometimento linfonodal, presente em 46,8% em comparação com o grau 1 com apenas 36,4% ( $p = ,357$ ). Analisando o comprometimento linfonodal dentro dos grupo CDIS puro ou associado ao CDI encontramos positividade linfonodal em 2/34 (5,9%) (paciente submetido a QT neo) e 79/169 (46,7%), respectivamente ( $p = ,000$ ).

Encontramos maior comprometimento da margem cirúrgica no CDIS puro (11,4%) em comparação com a margem do invasivo associado ao CDIS (6,1%),  $p = ,308$ . Não houve diferença estatística na distância média da margem de ressecção do tumor entre o CDIS puro comparado ao CDIS associado ao invasivo ( $4,6 \pm 5,2\text{ mm}$ ) vs ( $6,6 \pm 8,0\text{mm}$ ),  $p = 0,124$ . Não encontramos diferença estatisticamente significativa na análise da margem cirúrgica com os padrões arquiteturais puros e grau nuclear.

### 5.3.1 Padrão Arquitetural nos Componentes Histológicos do Carcinoma *In Situ* puro e associado ao Invasivo

Do total de 243 tumores CDIS, 51 (22,0%) eram CDIS puros, 181 (78,0%) eram CDIS associados a CDI e 11(4,7%) eram CDIS associados a outros tipos de invasivos. Destes 97 (44%) apresentaram um padrão de crescimento arquitetural único e 124 (56%) mostraram um padrão de crescimento misto (Tabela 1).

| <b>Tabela 1 -</b> Frequências dos padrões arquiteturais do carcinoma ductal <i>in situ</i> |          |          |
|--|----------|----------|
| <b>PADRÃO ARQUITETURAL CDIS</b>  | <b>N</b> | <b>%</b> |
| PURO   | 97       | 44       |
| MISTO  | 124      | 56       |
| TOTAL  | 221      | 100      |
| <b>PADRÃO ARQUITETURAL PURO</b>  | <b>N</b> | <b>%</b> |
| SOLIDO   | 67       | 30       |
| CRIBIFORME   | 15       | 7        |
| MICROPAPILAR   | 03       | 1        |
| PAPILAR  | 00       | 0        |
| COMEDONECROSE  | 12       | 3        |
| <b>PADRÃO ARQUITETURAL MISTO</b>   | <b>N</b> | <b>%</b> |
| COM SOLIDO   | 171      | 77       |
| COM CRIBIFORME   | 129      | 58       |
| COM MICROPAPILAR   | 33       | 15       |
| COM PAPILAR  | 21       | 9        |
| COM COMEDONECROSE  | 106      | 48       |

Dos 97 casos de CDIS com um padrão de crescimento único, 67 eram sólidos, 15 cribriformes, 12 comedos, 03 micropapilares (Tabela 1). Dos 221 casos de CDIS de tipo misto, um padrão de crescimento foi observado em 57 (25,8%), dois padrões de crescimento foram observados em 98 (44,3%), três padrões em 54 (24,4%) e quatro padrões em 12 (5,4%)

casos. A maioria dos carcinomas *in situ* puros (sem associação a invasivos) era do tipo arquitetural misto e não havia casos de CDIS papilar de padrão único (Tabela 1). No geral, do total de 221 casos de CDIS, um padrão sólido foi observado em 171 (77%), um componente cribriforme em 129 (58%), um componente micropapilar em 33 (15%), e papilar em 21(9,5%) casos de CDIS (Tabela 1).

No geral, identificamos 36 casos com um componente CDIS micropapilar (Tabela 1). Trinta e três deles foram misturados com outros padrões de crescimento e 3 tinham apenas um padrão de crescimento micropapilar. Nos casos de CDIS sem câncer invasivo, houve um componente micropapilar em 11 casos (tabela 2), todos misturados com outros padrões de crescimento. Os restantes 24 casos de CDIS micropapilar apresentaram componente invasivo associado. Destes, três tiveram apenas crescimento micropapilar e em 21 o padrão micropapilar foi misturado com outros padrões de crescimento.

Na análise dos padrões arquiteturais dentro dos componentes *in situ* e invasivo observamos que o padrão sólido é o que mais se encontra relacionado com o componente invasivo com 131/165 (79%),  $p = 0,002$ , comparado aos outros padrões arquiteturais, no entanto na análise dentro do próprio padrão sólido não houve diferença estatística nos componentes *in situ* e invasivo. Os demais padrões arquiteturais apresentaram maior presença no CDIS puro. O padrão menos relacionado ao invasivo foi o micropapilar 21/32 (66%),  $p = 0,041$  (Tabela 2).

**Tabela 2** - Correlação dos diferentes padrões arquiteturais puro e misto do carcinoma ductal *in situ* nos grupos CDIS e CDIS associado ao CDI - Numero/TOTAL ( % )

|            | Padrão Arquitetural | SOLIDO           | CRIBRI-FORME     | MICRO-PAPILAR   | PAPILAR        | COMEDO-NECROSE  |
|------------|---------------------|------------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| CDIS       | PURO                | 12/67<br>(18%)   | 02/15<br>(13%)   | 00/03<br>(0%)   | 0/0<br>(0%)    | 03/12<br>(25%)  |
| CDIS + CDI | PURO                | 55/67<br>(82%)   | 13/15<br>(87%)   | 03/03<br>(100%) | 0/0<br>(0%)    | 09/12<br>(75%)  |
| CDIS       | MISTO               | 34/165<br>(21%)  | 31/123<br>(25%)* | 11/32<br>(34%)* | 6/19<br>(32%)  | 24/105<br>(23%) |
| CDIS + CDI | MISTO               | 131/165<br>(79%) | 92/123<br>(75%)* | 21/32<br>(66%)* | 13/19<br>(68%) | 81/105<br>(77%) |

Nota: \* =  $p < 0,05$

### 5.3.2 Imuno-histoquímica nos Componentes Histológicos do Carcinoma *In Situ* puro e associado ao Invasivo

A análise dos marcadores imuno-histoquímicos (IHQ) dentro dos grupos CDIS puro e no componente invasivo do CDIS associado ao invasivo não mostrou diferença estatisticamente significativa, sendo maior a positividade do HER 2 no CDIS puro 31,8% comparado ao CDIS + CDI 19,0% (p ,135) e o Ki-67 positivo alto (> 20%) 54,2% no grupo CDIS + CDI comparado ao CDIS puro com 38,6% (p ,064), tabela 3.

**Tabela 3** - Positividade dos marcadores IHQ nos grupos CDIS puro e no componente invasivo do CDIS associado ao CDI - Numero/TOTAL ( % )

|            | CDIS        | CDI+CDIS      | P Value |
|------------|-------------|---------------|---------|
| RE         | 32/44 (73%) | 136/179 (76%) | ,654    |
| RP         | 32/44 (73%) | 116/179 (65%) | ,319    |
| HER 2      | 14/44 (32%) | 34/179 (19%)  | ,135    |
| KI67 BAIXO | 27/44 (61%) | 81/177 (46%)  | ,064    |
| KI67 ALTO  | 17/44 (39%) | 96/177 (54%)  | ,064    |

### 5.3.3 Imuno-histoquímica e Padrão Arquitetural

A análise entre os marcadores imuno-histoquímicos e os tipos de padrão arquitetural do CDIS puro mostrou relação estatisticamente significativa somente entre o tipo cribriforme com o RE que foi positivo em 80,6% dos casos (p ,013) e Ki-67 que apresentou positividade baixa (< 20%) em 74,2% dos casos (p ,044). Na análise dos marcadores IHQ em função dos tipos de padrão arquitetural do CDIS puro e associado ao invasivo (Tabela 4), observamos maior frequência de positividade dos receptores hormonais, com significância estatística, na presença do subtipo sólido. A positividade do HER2 apresentou maiores frequências nos subtipos micropapilar e comedonecrose. Alta positividade do Ki-67 esteve presente em maior frequência nos subtipos sólido e comedonecrose.

**Tabela 4** - Positividade dos marcadores IHQ nos diferentes padrões arquiteturais do carcinoma ductal *in situ*. Numero/TOTAL ( % )

| PADRÃO ARQUITETURAL |          | RE               | RP               | HER 2           | KI67            |                 |
|---------------------|----------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                     |          |                  |                  |                 | BAIXO           | ALTO            |
| SOLIDO              | CDIS     | 23/32<br>(72%)   | 24/32<br>(75%)   | 9/32<br>(28%)   | 21/32<br>(66%)  | 11/32<br>(34%)  |
|                     | CDI+CDIS | 97/131<br>(74%)* | 83/131<br>(63%)* | 23/131<br>(18%) | 54/129<br>(42%) | 75/129<br>(58%) |
| CRIBIFORME          | CDIS     | 25/31<br>(81%)*  | 24/31<br>(77%)   | 11/31<br>(35%)  | 23/31<br>(74%)* | 8/31<br>(26%)*  |
|                     | CDI+CDIS | 78/91<br>(86%)*  | 69/91<br>(76%)*  | 13/91<br>(14%)  | 47/89<br>(53%)* | 42/89<br>(47%)* |
| MICROPAPILAR        | CDIS     | 8/11<br>(73%)    | 8/11<br>(73%)    | 4/11<br>(36%)   | 7/11<br>(64%)   | 4/11<br>(36%)   |
|                     | CDI+CDIS | 16/21<br>(76%)   | 14/21<br>(67%)   | 6/21<br>(29%)   | 11/21<br>(52%)  | 10/21<br>(48%)  |
| PAPILAR             | CDIS     | 6/6<br>(100%)    | 6/6<br>(100%)    | 2/6<br>(33%)    | 3/6<br>(50%)    | 3/6<br>(50%)    |
|                     | CDI+CDIS | 11/13<br>(85%)   | 10/13<br>(77%)   | 0/13<br>(0%)    | 8/13<br>(61%)   | 5/13<br>(38%)   |
| COMEDONECROSE       | CDIS     | 15/22<br>(68%)   | 15/22<br>(68%)   | 9/22<br>(41%)   | 13/22<br>(59%)  | 9/22<br>(41%)   |
|                     | CDI+CDIS | 52/81<br>(64%)*  | 48/81<br>(59%)*  | 23/81<br>(28%)* | 25/81<br>(31%)* | 56/81<br>(69%)* |

Nota: \* = p < 0,05

#### 5.3.4 Grau Citológico nos Componentes Histológicos do Carcinoma *In Situ* puro e associado ao Invasivo

As frequências de diferentes graus nucleares do CDIS puro e associado ao invasivo são mostradas na tabela 5. Os casos de CDIS com componente invasivo foram de alto grau em 65/160 (41%), grau intermediário em 84/160 (52%) e baixo grau em 11/160 (7%) dos casos. Os casos de CDIS sem componente invasivo foram de alto grau em 44,2% (19/43), grau intermediário em 51,2% (22/43) e baixo grau em 4,7% (02/43) dos casos. A comparação dos grupos de CDIS com e sem invasivo não mostrou diferença estatisticamente significativa ( p ,162) (Tabela 5).

**Tabela 5** - Frequências de grau nuclear do CDIS puro e associado ao invasivo

| GRAU NUCLEAR  | CDIS puro   | CDIS +CDI    | TOTAL     |
|---------------|-------------|--------------|-----------|
| BAIXO         | 2/43 (5%)   | 11/160 (7%)  | 13 (6%)   |
| INTERMEDIARIO | 22/43 (51%) | 84/160 (52%) | 106 (52%) |
| ALTO          | 19/43 (44%) | 65/160 (41%) | 84 (41%)  |

### 5.3.5 Padrão Arquitetural e Grau Citológico

A relação entre grau nuclear nos diferentes padrões arquiteturais individuais são mostradas na tabela 6. Entre os padrões arquiteturais do CDIS, o alto grau foi mais comum no subtipo sólido (42%;  $p < 0,001$ ) e comedonecrose (57%;  $p < 0,000$ ). Apenas 32% dos tumores com padrão papilar possuíam alto grau nuclear.

**Tabela 6** - Grau nuclear e padrões arquiteturais do carcinoma ductal *in situ*

| GRAU NUCLEAR   | SOLIDO          | CRIBIFORME      | MICROPAPILAR   | PAPILAR        | COMEDONECROSE  |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| BAIXO          | 4/154<br>(3%)   | 9/120<br>(8%)   | 4/31<br>(13%)  | 2/19<br>(10%)  | 1/97<br>(1%)   |
| INTERMEDIARIO  | 86/154<br>(56%) | 65/120<br>(55%) | 14/31<br>(47%) | 11/19<br>(58%) | 40/97<br>(42%) |
| ALTO           | 64/154<br>(42%) | 45/120<br>(38%) | 12/31<br>(40%) | 6/19<br>(32%)  | 55/97<br>(57%) |
| <i>P</i> Value | ,001            | ,393            | ,326           | ,731           | ,000           |

Comedonecrose estava presente em 106/221 (48%) do total dos CDIS, sendo nos CDIS puros padrão sólido em 37/67 (55,2%), nos cribriformes em 4/15 (26,7%), nos micropapilares em 1/3 (33,3%),  $p ,002$  (tabela 1). Encontramos relação entre a presença da comedonecrose e grau nuclear do CDIS, estando presente em 57% dos tumores de alto grau e em apenas 1% dos tumores de baixo grau ( $p ,000$ ) (tabela 6).



### 5.3.6 Análise de Recidiva

A análise da recidiva locoregional (RLR) encontramos a frequência de 1/44 (2,3%) no CDIS puro e 16/179 (8,9%) no CDIS associado ao CDI, p ,077. Quando analisamos somente os tumores iniciais (TNM I-IIIa) a recorrência do CDIS foi de 1/32 (3,1%) e do CDIS associado ao invasivo foi de 10/150 (6,7%), p ,289. A análise de recorrência sistêmica nos tumores iniciais evidenciou no CDIS 1/32 (3,1%) e no CDIS associado ao CDI 15/150 (10,0%), p ,349.

A recidiva locoregional nos pacientes com CDIS puro de acordo com a positividade dos marcadores IHQ ocorreu somente em um caso de 44 pacientes, sendo este HER2 negativo, Ki-67 positivo alto, RE e RP negativos. Nos tumores CDIS associado ao CDI a relação da RLR e IHQ apresentou diferenças sem significância estatística (tabela 7).

**Tabela 7 - Ocorrência de recidiva locoregional nos diferentes marcadores IHQ do carcinoma ductal *in situ* no grupo CDIS associado ao CDI - Numero/TOTAL ( % )**

| RE         |           | RP        |           | HER 2     |            | KI67     |            |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|------------|
| +          | -         | +         | -         | +         | -          | BAIXO    | ALTO       |
| 9/136 (7%) | 7/43(16%) | 7/116(6%) | 9/63(14%) | 6/34(18%) | 10/142(7%) | 5/81(6%) | 11/96(11%) |

Considerando o uso de tratamento radioterápico (RT) observamos no CDIS que o único caso com RLR foi submetido a RT, já nos tumores CDIS associado ao CDI foram 4/22 (18,2%) RLR nos que não realizaram RT e 12/153 (7,8%) nos que fizeram RT, p ,178.

A análise da recidiva locoregional nos diferentes padrões arquiteturais mostrou maior frequência de recidiva no padrão arquitetural micropapilar no CDIS associado ao CDI (Tabela 8).

**Tabela 8** - Ocorrência de recidiva locoregional nos diferentes padrões arquiteturais do carcinoma ductal *in situ* nos grupos CDIS e CDIS associado ao CDI - Numero/TOTAL ( % )

| RLR        | SOLIDO      | CRIBIFORME | MICROPAPILAR | PAPILAR    | COMEDONECROSE |
|------------|-------------|------------|--------------|------------|---------------|
| CDIS       | 1/32 (3%)   | 0/31 (0%)  | 0/11 (0%)    | 0/6 (0%)   | 0/22 (0%)     |
| CDIS + CDI | 12/131 (9%) | 4/91 (4%)* | 4/21 (19%)   | 2/13 (15%) | 12/81 (15%)*  |

Nota: \* =  $p < 0,05$

Nos diferentes graus nucleares do CDIS associado ao CDI identificamos recidiva locoregional em 4/84 (5%) no grau intermediário e em 9/65 (14%) no alto grau, já no baixo grau em 0/11 (0%),  $p = 0,207$ . Não houve caso de RLR no CDIS puro com grau nuclear registrado.

Os pacientes com CDIS associado ao CDI apresentaram carcinoma *in situ* extenso (CIE) em 35/179 (20%), sendo menor os casos de RLR nos pacientes com CIE 2/35 (6%) comparado aqueles sem CIE 14/143 (10%), sem significância estatística.

Comparando o status da margem cirúrgica identificamos RLR no CDIS associado ao CDI em 13/151 (9%) nos casos com margem livre, em 2/17 (12%) naquelas com margem próxima e 1/11 (9%) na margem comprometida,  $p = 0,908$ . No CDIS puro houve apenas 1/37 (3%) caso de RLR em paciente com margem livre,  $p = 0,927$ .

## 5.4 DISCUSSÃO

Nesse estudo, foram avaliadas as características morfológicas e imuno-fenotípicas prognósticas de uma série de 232 CDIS, sendo 51 casos puros (22,0%) e 181 casos (78,0%) associados a um componente invasivo, correlacionando-os com achados morfológicos de valor prognóstico dos pacientes.

As características clínicas e histológicas que podem prever o risco de recorrência em mulheres com CDIS incluem a idade, o tamanho do tumor, extensão linear da margem de ressecção, o grau do tumor, o subtipo arquitetural, a imuno-histoquímica e a presença de comedonecrose (PROVENZANO et al., 2004; RINGBERG et al., 2000). Em nossa série avaliamos todas as características elencadas acima e que são elementos bem estabelecidos

como preditores de comportamento em CDIS (CLARK et al., 2011; LAKHANI et al., 2012; TAMIMI et al., 2008).

A idade < 40 anos foi demonstrada como um fator prognóstico independente para a recorrência local, sendo utilizada no Índice de Prognóstico de Van Nuys - Silverstein (TAMIMI et al., 2008). Além disso, os pacientes mais jovens apresentam mais frequentemente CDIS com maior grau nuclear, necrose central, margens próximas ou positivas e dimensões maiores na biópsia inicial, sendo então, um fator de risco de recorrência (GOLDSTEIN; KESTIN; VICINI, 2000). Em nosso estudo não vimos diferença de idade entre pacientes com CDIS puro ou associado ao carcinoma invasor.

Recentemente, Wong et al. (2010) postulou um comportamento clínico divergente do CDIS associado ao carcinoma ductal invasivo em comparação com CDI puro (WONG et al., 2010). Esses achados foram apoiados por níveis aumentados de Ki-67 no CDI puro em comparação com aqueles CDIS associados ao CDI de tamanho invasivo comparável (WONG et al., 2010). A expressão de Ki-67 como indicação de proliferação celular foi relatada variar de 23 a 42% em CDIS de baixo grau para uma faixa de 37 a 40% para CDIS de alto grau (BOBROW et al., 1995; ZAFRANI et al., 1994). Em nosso estudo, a taxa de coloração Ki-67 positiva alta (>20%) foi de 39% em CDIS puro e de 54% nas áreas de CDIS que coexistem com carcinoma invasivo. Esses achados de alta expressão do Ki-67 coincide com os achados de Wong et al. (2010) e sugerem mais forte correlação do CDIS associado à invasor com comportamento agressivo. Observamos maior recidiva locoregional nos casos com Ki-67 positiva alto comparado ao baixo, 11% vs 6% respectivamente, sem significância estatística.

A expressão de HER-2 em CDIS foi relatada estar presente entre 40 e 70% dos CDIS (BARNES et al., 1992; RAMACHANDRA et al., 1990) e em 15 a 25% dos carcinomas invasivos (ALLRED; MOHSIN; FUQUA, 2001; SLAMON et al., 1987; VAN DE VIJVER et al., 1987). No estudo de Bobrow et al. (1995) o HER 2 apresentou maior positividade nos CDIS alto grau 3 (69,7%) comparado ao baixo grau (3,1%). É visto também predominantemente em carcinomas de tipo comedo. Esta taxa é vista em outros estudos com CDIS puros entre 17% e 34% quando é utilizado um limite de 3+ em IHC (KEPPLE et al., 2006; YU et al., 2011). Em concordância, no nosso estudo a expressão do HER-2 foi observada em 32% dos CDIS puros e 19% no componente invasivo do CDI associado ao CDIS. Já nos estudos de Ramachandra et al. (1990) o HER 2 foi positivo em 59% dos CDIS e Barnes DM et al. (1992) foi de 60% no CDIS e 25% no CDI, respectivamente. E.

Provenzano et al. (2003) em um estudo de coorte baseada em população de 95 CDIS e mediana de acompanhamento de 101 meses com HER2 positivo em 17/41 casos e 5/41 controles, observou que a positividade do HER2, quando relacionada à amplificação de genes, é uma característica fundamental do CDIS associado a um risco aumentado de recorrência clínica (OR = 5,0, P = 0,008). Han et al. (2012) em um estudo com 180 casos de CDIS com tempo médio de acompanhamento de 8,7 anos demonstrou em análise multivariada que a superexpressão de HER2 em CDIS é um preditor significativo de recorrência local (Hazard Ratio = 1.98; 95% IC: 1.11, 3.53, p = 0.02). Em nosso estudo a recidiva locoregional foi maior nos casos com HER2 positivos 18% vs 7%, sem significância estatística.

Tem-se demonstrado que o CDIS sem carcinoma invasivo é mais frequentemente RE fraco (1+) ou negativo (0) (BUR et al., 1992), quando comparado ao CDIS associado com carcinoma invasivo. A razão para isso não é clara, especula-se que seja possível que os níveis de RE no CDIS possam aumentar apenas quando a invasão se desenvolve nos tecidos ao redor (PERIN et al., 1996). A positividade do RE também mostrou-se correlacionada com baixo grau histológico. Poller et al. (1993) relataram que entre 151 CDIS puros, 48 (32%) eram RE positivos. A positividade do RE foi significativamente associada ao padrão arquitetural tipo não-comedo, ao tamanho das células pequenas e à falta de superexpressão do HER-2. Wilbur e Barrows (1993) também relataram que de 30 casos de CDIS 22 (73%) eram RE positivos e 19 (63%) apresentavam RP positivo. Estas taxas positivas são mais altas do que as de CDI em geral. Inversamente a esses achados, menor taxa de positividade do RE em CDIS (73%) em comparação com a área invasiva de CDI associado à CDIS (76%) foi relatada nesta série (654). A frequência de expressão de RE (74,0%) e RP (72,5%) no CDIS em nossa série foi semelhante ao relatado na literatura (variando de 32% a quase 80% ) (BUR et al., 1992; SOOMRO; SHOUSA; SINNETT, 1992; ZAFRANI et al., 1994).

Por outro lado, os carcinomas micropapilares e cribriformes, caracterizados principalmente por grau citológico baixo ou intermediário, são comumente RE e RP positivos (CHAUDHURI et al., 1993). Em nosso estudo detectamos relação do micropapilar com RE positivo em apenas 75%, já o cribriforme houve positividade de RE em 84%.

Em nosso estudo, os pacientes com CDIS de alto grau foram mais jovens ( $50,0 \pm 10,5$  anos) em relação aos pacientes com CDIS de baixo grau ( $58,7 \pm 11,5$  anos). Os pacientes com tumores com comedonecrose eram mais jovens ( $51,0 \pm 11,0$  anos) em comparação com pacientes com tumores sem comedonecrose ( $53,9 \pm 11,3$  anos), achado coincidente ao

encontrado por Perez et al. (2014). A presença de uma maior proporção de CDIS de alto grau nuclear no grupo de pacientes mais jovens pode representar um risco aumentado de recorrência local quando submetido à terapia cirúrgica conservadora (FISHER et al., 2007). De fato, nos diferentes graus nucleares do CDIS associado ao CDI identificamos recidiva locoregional em 9/65 (14%) no alto grau, já no baixo grau em 0/11 (0%), mas sem significância estatística. Analisando o tipo de cirurgia realizado e o grau nuclear do CDIS puro observamos que foram submetidos a cirurgia radical 30% no alto grau e 0% no baixo grau, já no CDIS associado ao invasivo observamos cirurgia radical 43% no alto grau e também 43% no baixo grau.

Em nossa série, o grau do CDIS foi classificado intermediário em 106 (48%) e alto grau em 84 (38%) casos, apenas 13 (6%) casos tinham baixo grau. Scripcaru e colegas (2012) Austrália, encontraram CDIS de alto e intermediário grau nuclear respectivamente em 45% e 41% de seus 157 casos e Perez et al. (2014) Brasil, em respectivamente 73% e 15% de 403 casos. Essas diferenças nas frequências de grau são possivelmente atribuídas às diferenças entre as populações, à variação nos critérios utilizados para classificação que mudam ao longo dos anos nos diferentes protocolos, ou ao método de detecção dos tumores (clínico ou mamográfico) selecionado tumores em fases mais iniciais ou avançadas (PEREZ et al., 2014).

Kim et al. (2013) em um estudo com 1751 CDI com presença de CDIS em 79% dos casos observou que os pacientes com CDIS de alto grau tiveram pior sobrevida (86%) do que os pacientes com CDIS de baixo grau ou CDI puro (97%, 93%, respectivamente;  $p < ,001$ ), apresentando uma probabilidade 2,5 vezes maior de recorrência local ou distante (HR, 2,51; IC de 95%, 1,12-5,64).

Estudos demonstraram que a classificação nuclear era o preditor mais significativo da recorrência do que o padrão arquitetural (WANG et al., 2011; WAPNIR et al., 2011). Nos diferentes graus nucleares do CDIS associado ao CDI identificamos recidiva locoregional em 9/65 (14%) no alto grau e no grau baixo em 0/11 (0%),  $p < ,207$ . As diferentes classificações utilizadas hoje separam CDIS em três categorias (grau baixo, intermediário e alto), mas diferem na escolha de recursos que são usados para categorização (FISHER; REDMOND; FISHER, 1980; LESTER et al., 2016; SILVERSTEIN et al., 1996; VAN DE VIJVER, 2005).

Foi correlacionado o grau nuclear do CDIS com o grau nuclear e histológico do carcinoma invasivo, no mesmo tumor, para avaliar a concordância entre componentes *in situ* e invasivos em casos de CDIS que foram associados com carcinoma invasivo. Foi observado

em nosso estudo concordância considerável (0,61-0,80) entre componentes *in situ* e invasivos em relação ao grau nuclear (kappa ponderado = 0,64) e concordância moderada (0,41-0,60) entre o grau nuclear componentes *in situ* e grau histológico dos invasivos (kappa ponderado = 0,41), p ,000. Achado superior ao descrito por Perez et al. (2014), (kappa ponderado = 0,23) em 403 casos de CDIS, sendo alto grau identificado em 293/403 casos (72,7%).

Os padrões arquiteturais do CDIS incluem variantes sólidas, cribriformes, micropapilares, papilares e incomuns (células apócrinas, anel de sinete, neuroendócrinas, fusiforme, escamosas ou células claras) (LAKHANI et al., 2012). Algumas combinações de padrões nucleares e padrões arquiteturais tendem a ser mais frequentes do que outras, mas qualquer combinação pode ocorrer (ROSS; WEN; BROGI, 2013).

O CDIS mostra mais frequentemente (56%) uma mistura de padrões arquiteturais, que é vista quase duas vezes mais que a do padrão puro mais comumente observado, o sólido (30%) (PINDER, 2010). Nesse estudo 44% dos casos apresentaram um padrão de crescimento único e 56% apresentaram um padrão de crescimento misto, já Perez et al. (2014) relataram um padrão único e misto de respectivamente 55% e 45% e Scripcaru e colegas (2012) respectivamente 58% e 42%. No entanto Harrison et al (1996) relataram heterogeneidade arquitetural em 61% dos casos, resultado quase idêntico ao nosso. Com exceção de Harrison et al (1996) todos esses trabalhos citados consideram amostras com CDIS puro e associado ao carcinoma invasivo.

Neste estudo, entre os padrões arquiteturais puros, o subtipo sólido foi o mais comum (30%) e o menos comum foi o micropapilar com 1,3% dos casos. Conforme Scripcaru e colegas (2012) o tipo macropapilar é o mais raro, ocorrendo como uma forma pura com menos de 3% de todos os casos de CDIS e o padrão sólido o mais comum (67%). Perez et al. (2014) observaram o padrão sólido como o mais comum (42%) e o papilar como menos comum (3%).

O tipo de tumor micropapilar e a comedonecrose ductal foram encontrados como sendo fatores de alto risco independentes para recorrência de tumor de mama ipsilateral e câncer de mama contralateral por Fisher e colegas (2007). Nesse estudo o padrão arquitetural micropapilar no CDIS associado ao CDI apresentou maior RLR com 4/21 (19%). Castellano et al. (2010) mostraram que o CDIS micropapilar de alto grau nuclear com frequência super expressa HER 2, apresenta maior índice de proliferação, necrose e microinvasão. A análise de regressão logística confirmou alto grau nuclear como o único parâmetro associado ao risco

elevado de recorrência local após cirurgia conservadora de mama. Nesse trabalho encontramos o HER 2 positivo no padrão micropapilar em apenas 30% e quando puro nenhum caso de micropapilar foi de alto grau nuclear e somente 1/3 foi associado à necrose, achado coincidente com a definição do CDIS micropapilar como um CDIS predominantemente de baixo grau (CASTELLANO et al., 2010). Ao contrário a variante sólida tende a ser associada à CDIS de alto grau (JAFFER; BLEIWEISS, 2002).

A presença de comedonecrose foi mais frequente no padrão arquitetural sólido (55%) do que nos subtipos papilar (0%), cribriforme (27%) e micropapilar (33%), essas diferenças são estatisticamente significativas,  $p < ,002$ . Scripcaru e colegas (2012) e Perez et al. (2014) também identificaram uma diferença estatisticamente significativa entre a presença de comedonecrose em subtipos morfológicos, sendo mais frequente em ambos no subtipo sólido com 59% e 79%, respectivamente. A relação que encontramos entre a presença da comedonecrose e grau nuclear do CDIS também foi relatada por Harrison et al (1996) que evidenciaram uma frequência semelhante de necrose. Nesse estudo, a necrose não foi identificada em todos os casos classificados como pouco diferenciado por critérios citológicos, apoiando as opiniões de outros de que a categorização do CDIS apenas por necrose é simplista.

A comedonecrose pode estar associada a qualquer padrão arquitetural. O termo "comedo CDIS" não confere uma classificação ou arquitetura específica à lesão e não há consenso na literatura sobre a quantidade de necrose central necessária, então se questiona a reprodutibilidade como uma categoria de CDIS (PINDER, 2010). Apesar das taxas de recorrência ipsilateral do tumor serem geralmente maiores para os tumores com comedonecrose do que sem a presença da mesma, a presença de necrose pode ser um preditor mais fraco da recorrência ipsilateral do que a arquitetura celular e o grau nuclear, independentemente das terapias adjuvantes (BENSON; WISHART, 2013). No entanto, o grau de atipia nuclear e a necrose intraluminal constituem os principais fatores usados como critérios na maioria dos sistemas de classificação (TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, 2003).

Para Scripcaru e colegas (2012) o comedocarcinoma não é um tipo separado de CDIS, segundo o mesmo cada CDIS deveria receber um rótulo de padrão arquitetural e a presença ou ausência de necrose deveria ser descrita separadamente. Fisher e colegas (2007) também consideram comedocarcinoma uma característica separada, em vez de um tipo histológico. Pinder e O'Malley (2011) explicam que a comedonecrose pode ser vista em associação com

qualquer tipo de arquitetura CDIS, e que não é um tipo em si, pois não é "nem um grau nem uma arquitetura".

Nossos resultados mostraram que o alto grau era mais comum no subtipo sólido (39%;  $p < ,001$ ) e comedonecrose ( 57%;  $p < ,000$ ), achado semelhante ao descrito por Scripcaru e colegas (2012) e Perez et al. (2014). Apenas 32% dos tumores com padrão papilar possuíam alto grau nuclear. O CDIS papilar é um padrão arquitetural associado ao grau nuclear baixo ou moderado, constituído por população uniforme de células, ao redor de eixos conjuntivo-vasculares (JAFFER; BLEIWEISS, 2002). O CDIS sólido caracteriza-se pela proliferação celular e por obliteração completa da luz ductal (JAFFER; BLEIWEISS, 2002). Os graus nucleares podem variar de baixo à alto em CDIS sólido, embora o CDIS sólido puro com baixo grau nuclear seja bastante raro, 5% em nosso estudo contrastando com o cribriforme com 36% de baixo grau. CDIS com arquitetura sólida e de baixo grau levanta o diagnóstico diferencial de carcinoma lobular *in situ* (GOMES et al., 2014). O CDIS cribriforme é caracterizado por formatos e tamanhos uniformes, com núcleo de localização central (JAFFER; BLEIWEISS, 2002). Tal arranjo ordenado é raro em CDIS de alto grau (ROSS; WEN; BROGI, 2013), de fato em nosso estudo foi encontrado CDIS de grau baixo e intermediário representando 71% dos casos com cribriforme como padrão arquitetural único.

Embora margens livres de excisão do CDIS sejam claramente importantes quanto ao prognóstico, no que diz respeito à recorrência local da doença (MACDONALD et al., 2005), não há uma ampla concordância quanto à largura da margem de ressecção na qual o CDIS é considerado "completamente extirpado". Se o CDIS for excisado por 1mm ou menos, a recorrência local é mais comum, assim como a doença residual em uma amostra posterior de excisão ou mastectomia complementar (CHENG et al., 1997; SIGAL-ZAFRANI et al., 2004). No entanto, uma faixa de largura mínima do tecido circunjacente não envolvido é recomendável em diferentes centros, de 2 mm (com radioterapia) a 10mm ou mais sendo considerado como depuração adequada (PINDER, 2010).

Uma meta-análise com 4.660 pacientes em ensaio que receberam cirurgia conservadora de mama e RT adjuvante mostrou que uma margem  $\geq 2$  mm (vs.  $< 2$  mm de margem) reduziu o risco de recorrência ipsilateral do tumor mamário com OR de 0,53 (DUNNE et al., 2009).

Pacientes com tumor com margens positivas frequentemente precisam submeter-se a uma cirurgia subsequente. Na literatura as taxas de reoperação variam de 10,6 a 48,0%



(VERKOOIJEN, 2015). Um painel de especialistas no consenso St. Gallen 2015 (JACKISCH et al., 2015) endossou as conclusões de HOUSSAMI e MORROW (2014) que reforçou a importância de se obter margens negativas, definidas como ausência de tinta no câncer invasivo ou CDIS, para otimizar o controle local. O mais importante e que potencialmente muda a prática é a conclusão de que a rotina de se obter uma extensão de margem negativa mais ampla que “*no ink on tumor*” não está indicada. Uma porção substancial dessa conclusão foi baseada nas meta-análises de Houssami et al. (2014) e NSABP B06 randomized trial (FISHER et al., 2002).

Giles et al. (2001) observou margem < 2 mm em 22,1% de tumor *in situ* e 14,4% de câncer invasivo, encontramos essa mesma margem de ressecção em 16% dos CDIS puros. Os casos com margem comprometidas (positivas), no nosso trabalho, foram submetidos à ampliação cirúrgica das margens e os casos com margem próximas não foram ré-excisados.

Fisher e colegas (2007) analisando 1456 pacientes com CDIS no protocolo B-24 do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) (MAMOUNAS, 2003) para determinar preditores de recidiva de tumor de mama ipsilateral e câncer de mama contralateral, após um seguimento médio de 10,5 anos, foi encontrado os subtipos comedonecrose e micropapilar como fatores independentes de alto risco para recidiva de tumor de mama ipsilateral e contralateral (FISHER et al., 2007). Encontramos também maior recorrência locoregional nos subtipos comedonecrose (15%) e micropapilar (19%) no CDIS associado ao CDI.

Emma J. Groen, Holanda (2017) analisou uma coorte composta por 10.090 mulheres com diagnóstico primário de CDIS entre 1989 e 2004. No total, 5,8% desenvolveram recorrência invasiva ipsilateral após tratamento para CDIS (conservador ou mastectomia) após um seguimento médio de 11,6 anos.

Wallis et al. (2012) relataram recentemente que o grau do CDIS afeta o tipo de recorrência e o tempo para a recorrência invasiva e o CDIS de alto grau se recorre cedo (6 meses), enquanto que o CDIS de grau baixo e intermediário só começa a recorrer após 60 meses (na maioria ocorreram eventos não-invasivos), com uma mediana de tempo de 131 meses.

A influência do componente intraductal extenso (CIE) no risco de recorrência local foi estudada por J. Jacquemier (1990) para 496 pacientes com câncer ductal infiltrante do estágio I-II tratados por cirurgia conservadora e irradiação. O CIE foi diagnosticado em 65 de 231

(28%) pré-menopausa e 41 de 265 (15%) pacientes pós-menopausa. O risco de recorrência local aumentou acentuadamente nos pacientes com CIE (risco em 5 anos de 18% versus 8% sem CIE,  $p < 0,001$ ), mas este efeito pareceu limitado aos pacientes pré-menopáusicos.

Nesse trabalho a presença de recidivas foi detectada em apenas um caso nos tumores com CDIS puro e o restante 16 casos nos tumores com CDIS associados ao carcinoma invasivo, possivelmente pelo curto tempo de seguimento para lesões CDIS (máximo de 5,5 anos), já que o CDIS começa a recorrer em um tempo maior, e pela maior probabilidade de recorrência do componente invasivo nas lesões onde o CDIS estava associado ao invasivo. Quando analisamos somente os tumores iniciais (TNM I-IIIa) a recorrência do CDIS foi de 1/32 (3%) e do CDIS associado ao invasivo foi de 10/142 (7%).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLRED, D. C.; MOHSIN, S. K.; FUQUA, S. A. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. **Endocrine-Related Cancer**, v. 8, n. 1, p. 47–61, mar. 2001.
- BARNES, D. M. et al. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: Why does this occur more frequently in ductal carcinoma *in situ* than in invasive mammary carcinoma and is this of prognostic significance? **European Journal of Cancer**, v. 28, n. 2–3, p. 644–648, 1992.
- BELLAMY, C. O. et al. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. **Human Pathology**, v. 24, n. 1, p. 16–23, jan. 1993.
- BENSON, J. R.; WISHART, G. C. Predictors of recurrence for ductal carcinoma *in situ* after breast-conserving surgery. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 9, p. e348–e357, ago. 2013.
- BLOOM, H. J. G.; RICHARDSON, W. W. Histological grading and prognosis of breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 11, n. 3, p. 359–377, 1957.
- BOBROW, L. G. et al. Ductal carcinoma *in situ*: assessment of necrosis and nuclear morphology and their association with biological markers. **The Journal of Pathology**, v. 176, n. 4, p. 333–341, ago. 1995.
- BUR, M. E. et al. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma *in situ* of the breast. **Cancer**, v. 69, n. 5, p. 1174–1181, 1 mar. 1992.
- BURSTEIN, H. J. et al. Ductal Carcinoma *in Situ* of the Breast. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 14, p. 1430–1441, 8 abr. 2004.
- CADMAN, B. A.; OSTROWSKI, J. L.; QUINN, C. M. Invasive ductal carcinoma accompanied by ductal carcinoma *in situ* ( DCIS ): comparison of DCIS grade with grade of invasive component. **The Breast**, p. 132–137, 1997.
- CASTELLANO, I. et al. Micropapillary ductal carcinoma *in situ* of the breast: an inter-institutional study. **Modern Pathology**, v. 23, n. 2, p. 260–269, 13 fev. 2010.
- CHAUDHURI, B. et al. Distribution of estrogen receptor in ductal carcinoma *in situ* of the breast. **Surgery**, v. 113, n. 2, p. 134–237, 1 fev. 1993.
- CHENG, L. et al. Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma *in situ* of the breast and residual disease. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 89, n. 18, p. 1356–1360, 17 set. 1997.
- CLARK, S. E. et al. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. **British Journal of Cancer**, v. 104, n. 1, p. 120–127, 4 jan. 2011.
- DAKO. **Dako Herceptest: A Manual for Interpretation**. [s.l.] Dako, Manual Guideline, 1999.

- DUNNE, C. et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 10, p. 1615–1620, 1 abr. 2009.
- ERNSTER, V. L. et al. Detection of ductal carcinoma *in situ* in women undergoing screening mammography. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 20, p. 1546–1554, 16 out. 2002.
- FISHER, B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1233–1241, 17 out. 2002.
- FISHER, E. R. et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma *in situ*. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 128, n. 1, p. 86–91, 2007.
- FISHER, E. R.; REDMOND, C.; FISHER, B. Histologic grading of breast cancer. **Pathology annual**, v. 15, n. Pt 1, p. 239–251, 1980.
- FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 124, n. 7, p. 966–978, 2000.
- GILES, G. et al. *In situ* and small invasive breast cancer register in Victoria, 1988 to 1992: tumour characteristics and patient management. **ANZ Journal of Surgery**, v. 71, n. 5, p. 266–270, 2001.
- GOLDHIRSCH, A. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206–2223, 2013.
- GOLDSTEIN, N. S.; KESTIN, L.; VICINI, F. Intraductal carcinoma of the breast: pathologic features associated with local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 24, n. 8, p. 1058–1067, ago. 2000.
- GOMES, D. S. et al. Inter-observer variability between general pathologists and a specialist in breast pathology in the diagnosis of lobular neoplasia, columnar cell lesions, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma *in situ* of the breast. **Diagnostic Pathology**, v. 9, n. 1, p. 121, 19 jun. 2014.
- GOUVÊA, A. P. et al. Selecting antibodies to detect HER2 overexpression by immunohistochemistry in invasive mammary carcinomas. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology : AIMM**, v. 14, n. 1, p. 103–108, mar. 2006.
- GROEN, E. J. et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma *in situ* (DCIS). **Breast**, v. 31, p. 274–283, 2017.
- HAN, K. et al. Expression of HER2neu in Ductal Carcinoma *in situ* is Associated with Local Recurrence. **Clinical Oncology**, v. 24, n. 3, p. 183–189, 2012.
- HARRISON, M., COYNE, J. D., GOREY, T., & DERVAN, P. A. Comparison of cytomorphological and architectural heterogeneity in mammographically-detected ductal carcinoma *in situ*. **Histopathology**, v. 28, n. 5, p. 445–450, 1996.

- HOUSSAMI, N. et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 21, n. 3, p. 717–730, 29 mar. 2014.
- HOUSSAMI, N.; MORROW, M. Margins in breast conservation: A clinician's perspective and what the literature tells us. **Journal of Surgical Oncology**, v. 110, n. 1, p. 2–7, 2014.
- JACKISCH, C. et al. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus - Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. **Breast Care**, v. 10, n. 3, p. 211–219, 2015.
- JACQUEMIER, J. et al. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. **British Journal of Cancer**, v. 61, n. 6, p. 873–876, jun. 1990.
- JAFFER, S.; BLEIWEISS, I. J. Histologic classification of ductal carcinoma *in situ*. **Microscopy Research and Technique**, v. 59, n. 2, p. 92–101, 15 out. 2002.
- KEPPLE, J. et al. The receptor expression pattern in ductal carcinoma *in situ* predicts recurrence. **The American Journal of Surgery**, v. 192, n. 1, p. 68–71, jul. 2006.
- KESHGEGIAN, A. A.; CNAAN, A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 104, n. 1, p. 42–49, jul. 1995.
- KILLEEN, J. L.; NAMIKI, H. DNA analysis of ductal carcinoma *in situ* of the breast. A comparison with histologic features. **Cancer**, v. 68, n. 12, p. 2602–2607, 15 dez. 1991.
- KIM, J. Y. et al. Grade of ductal carcinoma *in situ* accompanying infiltrating ductal carcinoma as an independent prognostic factor. **Clinical Breast Cancer**, v. 13, n. 5, p. 385–391, 2013.
- LAGIOS, M. D. et al. Mammographically detected duct carcinoma *in situ*. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. **Cancer**, v. 63, n. 4, p. 618–624, 15 fev. 1989.
- LAKHANI SR, ELLIS IO, SCHNITT SJ, TAN PH, VAN DE V. M. **Classification of Tumours of the Breast**. 4. ed. Lyon: Iarc Press, 2012.
- LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159–174, mar. 1977.
- LEAL, C. B. et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and cerbB2 protein. **Cancer**, v. 75, n. 8, p. 2123–2131, 1995.
- LENNINGTON, W. J. et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. Heterogeneity of individual lesions. **Cancer**, v. 73, n. 1, p. 118–124, 1994.
- LEONARD, G. D.; SWAIN, S. M. Ductal carcinoma *in situ*, complexities and challenges. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 12, p. 906–920, 16 jun. 2004.
- LESTER, S. C. et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast Protocol. 2016.

- MACDONALD, H. R. et al. Local control in ductal carcinoma *in situ* treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. **American Journal of Surgery**, v. 190, n. 4, p. 521–525, out. 2005.
- MAMOUNAS, E. P. NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions. **Clinical Medicine & Research**, v. 1, n. 4, p. 309–326, out. 2003.
- MOINFAR, F. Flat ductal intraepithelial neoplasia of the breast: evolution of Azzopardi's "clinging" concept. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 27, n. 1, p. 37–48, fev. 2010.
- PAGE DL, A. T. ELSTON CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In: Page DL, Anderson TJ, editors. **Diagnostic histopathology of the breast**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987. p. 300–311.
- PEREZ, A. A. et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: correlation between histopathological features and age of patients. **Diagnostic Pathology**, v. 9, p. 227, 2014.
- PERIN, T. et al. Immunohistochemical evaluation of multiple biological markers in ductal carcinoma *in situ* of the breast. **European Journal of Cancer**, v. 32A, n. 7, p. 1148–1155, jun. 1996.
- PINDER, S. E. Ductal carcinoma *in situ* (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. **Modern Pathology**, v. 23, n. S2, p. S8–S13, 2010.
- PINDER, S. E. et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. **British Journal of Cancer**, v. 103, n. 1, p. 94–100, 29 jun. 2010.
- PINDER, S.; O'MALLEY, F. P. **Breast Pathology**. London: Saunders, 2011. Chapter 17: Morphology of DCIS.
- POLLER, D. N. et al. Oestrogen receptor expression in ductal carcinoma *in situ* of the breast: relationship to flow cytometric analysis of DNA and expression of the c-erbB-2 oncoprotein. **British Journal of Cancer**, v. 68, n. 1, p. 156–161, jul. 1993.
- POLLER, D. N. et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. **The Lancet**, v. 345, n. 8958, p. 1154–1157, 1995.
- PROVENZANO, E. et al. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma *in situ* of the breast. **European Journal of Cancer**, v. 39, n. 5, p. 622–630, 2003.
- PROVENZANO, E. et al. Histological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma *in situ* of the breast: an Australian population-based study. **Pathology**, v. 36, n. 3, p. 221–229, jun. 2004.
- RAMACHANDRA, S. et al. Immunohistochemical distribution of c-erbB-2 in *in situ* breast carcinoma—a detailed morphological analysis. **The Journal of Pathology**, v. 161, n. 1, p. 7–14, 1990.
- RINGBERG, A. et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 26, n. 5, p. 444–451, ago. 2000.

- ROSS, D. S.; WEN, Y. H.; BROGI, E. Ductal carcinoma *in situ*: morphology-based knowledge and molecular advances. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 20, n. 4, p. 205–16, jul. 2013.
- SCRIPCARU, G.; ZARDAWI, I. M. Mammary ductal carcinoma *in situ*: A fresh look at architectural patterns. **International Journal of Surgical Oncology**, v. 2012, 2012.
- SIGAL-ZAFRANI, B. et al. Histological margin assessment for breast ductal carcinoma *in situ*: precision and implications. **Modern Pathology**, v. 17, n. 1, p. 81–88, 5 jan. 2004.
- SILVERSTEIN, M. J. et al. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. **Cancer**, v. 77, n. 11, p. 2267–2274, 1 jun. 1996.
- SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science (New York, N.Y.)**, v. 235, n. 4785, p. 177–182, 9 jan. 1987.
- SOOMRO, S.; SHOUSHA, S.; SINNETT, H. D. Oestrogen and progesterone receptors in screen-detected breast carcinoma: an immunohistological study using paraffin sections. **Histopathology**, v. 21, n. 6, p. 543–547, dez. 1992.
- TAMIMI, R. M. et al. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma *in situ* and invasive breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 10, n. 4, p. R67, 5 ago. 2008.
- TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, P. Pathology and Genetics of Tumours of The Breast and Female Genital Organs. **World Health Organization Classification of Tumours**. Lyon: Iarc Press, 2003.
- TAVASSOLI, F.A.; NORRIS, H.J. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. **Cancer**, v. 65, n.3, p. 518-29, 1990.
- VAN DE VIJVER, M. et al. Amplification of the neu (c-erbB-2) oncogene in human mammary tumors is relatively frequent and is often accompanied by amplification of the linked c-erbA oncogene. **Molecular and Cellular Biology**, v. 7, n. 5, p. 2019–2023, maio 1987.
- VAN DE VIJVER, M. J. Biological variables and prognosis of DCIS. **Breast**, v. 14, n. 6, p. 509–519, 2005.
- VERKOOIJEN, H. M. Prediction of positive resection margins in patients with non-palpable breast cancer. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 41, n. 1, p. 106–112, 2015.
- WALLIS, M. G. et al. The effect of DCIS grade on rate, type and time to recurrence after 15 years of follow-up of screen-detected DCIS. **British Journal of Cancer**, v. 106, n. 10, p. 1611–1617, 8 maio 2012.
- WANG, S.-Y. et al. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma *in situ*: a meta-analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 127, n. 1, p. 1–14, 15 maio 2011.
- WAPNIR, I. L. et al. Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 6, p. 478–488, 16 mar. 2011.

WILBUR, D. C.; BARROWS, G. H. Estrogen and progesterone receptor and c-erbB-2 oncoprotein analysis in pure *in situ* breast carcinoma: an immunohistochemical study. **Modern Pathology**, v. 6, n. 2, p. 114–120, mar. 1993.

WONG, H. et al. Presence of an *in situ* component is associated with reduced biological aggressiveness of size-matched invasive breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 102, n. 9, p. 1391–1396, 27 abr. 2010.

YU, K.-D. et al. Different distribution of breast cancer subtypes in breast ductal carcinoma *in situ* (DCIS), DCIS with microinvasion, and DCIS with invasion component. **Annals of Surgical Oncology**, v. 18, n. 5, p. 1342–1348, 2 maio 2011.



## 6 CONCLUSÃO GERAL

Confirmamos que os pacientes mais jovens apresentam CDIS com características morfológicas mais frequentemente relacionadas como fator de risco para recorrência. A expressão de HER-2 em CDIS apresentou frequência de positividade maior que no CDI, porém em proporção menor no nosso estudo. Demonstramos maior positividade do RE e Ki-67 no CDIS associado ao CDI. Em relação ao grau nuclear o RE esteve mais relacionado ao baixo grau, enquanto o Ki-67 ao alto grau, semelhante ao relatado na literatura. Não detectamos a relação do padrão arquitetural micropapilar com a maior positividade do RE nem a relação do padrão comedonecrose com a idade mais jovem. Encontramos concordância na maior frequência de CDIS com alto grau nuclear, apesar da variação nos valores encontrados em diferentes trabalhos. Obtivemos maior concordância na comparação do grau nuclear do CDIS e CDI no mesmo tumor. A maior frequência de apresentação mista dos padrões arquiteturais encontrado em nosso trabalho é controverso na literatura. Já o padrão arquitetural puro menos comum foi o micropapilar e o mais comum o sólido, achado similar à literatura. A comedonecrose foi mais frequente no padrão sólido. Nossos resultados mostraram que o alto grau era mais comum no subtipo sólido e comedonecrose e o baixo grau mais frequente no cribriforme, achado semelhante ao descrito na literatura. Encontramos maior comprometimento da margem cirúrgica no CDIS puro em comparação com o invasivo associado ao CDIS, assim como na literatura.

## REFERÊNCIAS

- AASMUNDSTAD, T. A.; HAUGEN, O. A. DNA ploidy in intraductal breast carcinomas. **European Journal of Cancer**, v. 26, n. 9, p. 956–959, 1990.
- ALLRED, D. C.; MOHSIN, S. K.; FUQUA, S. A. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. **Endocrine-Related Cancer**, v. 8, n. 1, p. 47–61, mar. 2001.
- ARNES, J. B. et al. Expression of epidermal growth factor receptor in relation to BRCA1 status, basal-like markers and prognosis in breast cancer. **Journal of Clinical Pathology**, v. 62, n. 2, p. 139–146, 1 fev. 2009.
- AZEVEDO E SILVA, G.; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; GUERRA, M.R. **Tendências e controle do câncer e os 20 anos do Sistema Único de Saúde no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- BADVE, S. et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma *in situ* of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. **Human Pathology**, v. 29, n. 9, p. 915–923, set. 1998.
- BARNES, D. M. et al. Relationship between c-erbB-2 immunoreactivity and thymidine labelling index in breast carcinoma *in situ*. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 18, n. 1, p. 11–17, mar. 1991.
- BARNES, D. M. et al. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: Why does this occur more frequently in ductal carcinoma *in situ* than in invasive mammary carcinoma and is this of prognostic significance? **European Journal of Cancer**, v. 28, n. 2–3, p. 644–648, 1992.
- BARTKOVA, J. et al. Immunohistochemical demonstration of c-erbB-2 protein in mammary ductal carcinoma *in situ*. **Human Pathology**, v. 21, n. 11, p. 1164–1167, nov. 1990.
- BELLAMY, C. O. et al. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. **Human Pathology**, v. 24, n. 1, p. 16–23, jan. 1993.
- BENSON, J. R.; WISHART, G. C. Predictors of recurrence for ductal carcinoma *in situ* after breast-conserving surgery. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 9, p. e348–e357, ago. 2013.
- BLACK, M. M.; BARCLAY, T. H.; HANKEY, B. F. Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor. **Cancer**, v. 36, n. 6, p. 2048–2055, dez. 1975.
- BLACK, M. M.; OPLER, S. R.; SPEER, F. D. Survival in breast cancer cases in relation to the structure of the primary tumor and regional lymph nodes. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, v. 100, n. 5, p. 543–551, maio 1955.
- BLOOM, H. J. G.; RICHARDSON, W. W. Histological grading and prognosis of breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 11, n. 3, p. 359–377, 1957.
- BOBROW, L. G. et al. Ductal carcinoma *in situ*: assessment of necrosis and nuclear morphology and their association with biological markers. **The Journal of Pathology**, v. 176, n. 4, p. 333–341, ago. 1995.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2016.

BUERGER, H. et al. Genetic relation of lobular carcinoma *in situ*, ductal carcinoma *in situ*, and associated invasive carcinoma of the breast. **Molecular Pathology**, v. 53, n. 3, p. 118–121, jun. 2000.

BUR, M. E. et al. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma *in situ* of the breast. **Cancer**, v. 69, n. 5, p. 1174–1181, mar. 1992.

BURSTEIN, H. J. et al. Ductal Carcinoma *in Situ* of the Breast. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 14, p. 1430–1441, abr. 2004.

CADMAN, B. A.; OSTROWSKI, J. L.; QUINN, C. M. Invasive ductal carcinoma accompanied by ductal carcinoma *in situ* (DCIS): comparison of DCIS grade with grade of invasive component. **The Breast**, v. 6, n. 3, p. 132–137, jun. 1997.

CARABIAS-MESEGUER, P. et al. Influence of the *in situ* component in 389 infiltrating ductal breast carcinomas. **Breast Cancer**, v. 20, n. 3, p. 213–217, jul. 2013.

CASTELLANO, I. et al. Micropapillary ductal carcinoma *in situ* of the breast: an inter-institutional study. **Modern Pathology**, v. 23, n. 2, p. 260–269, fev. 2010.

CHAGPAR, A. B. et al. Does ductal carcinoma *in situ* accompanying invasive carcinoma affect prognosis? **Surgery**, v. 146, n. 4, p. 561–578, out. 2009.

CHAUDHURI, B. et al. Distribution of estrogen receptor in ductal carcinoma *in situ* of the breast. **Surgery**, v. 113, n. 2, p. 134–137, fev. 1993.

CHENG, L. et al. Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma *in situ* of the breast and residual disease. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 89, n. 18, p. 1356–1360, set. 1997.

CLARK, G. M.; MCGUIRE, W. L. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. **Seminars in Oncology**, v. 15, n. 2 Suppl 1, p. 20–25, abr. 1988.

CLARK, S. E. et al. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. **British Journal of Cancer**, v. 104, n. 1, p. 120–127, jan. 2011.

DAKO. **Dako Herceptest: a manual for interpretation**. [s.l.] Dako, Manual Guideline, 1999.

DE AZAMBUJA, E. et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. **British Journal of Cancer**, v. 96, n. 10, p. 1504–1513, maio. 2007.

DUNNE, C. et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 10, p. 1615–1620, abr. 2009.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology**, v. 19, n. 5, p. 403–410, 1991.

ERNSTER, V. L. et al. Incidence of and treatment for ductal carcinoma *in situ* of the breast. **JAMA**, v. 275, n. 12, p. 913–918, mar. 1996.

ERNSTER, V. L. et al. Detection of ductal carcinoma *in situ* in women undergoing screening mammography. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 20, p. 1546–1554, 16 out. 2002.

FISHER, B. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 16, p. 1233–1241, out. 2002.

FISHER, E. R. et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma *in situ*). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating Investigators. **Cancer**, v. 75, n. 6, p. 1310–1319, mar. 1995.

FISHER, E. R. et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (NSABP) eight-year update of protocol b-17: Intraductal carcinoma. **Cancer**, v. 86, n. 3, p. 429–438, 1999.

FISHER, E. R. et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma *in situ*. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 128, n. 1, p. 86–91, 2007.

FISHER, E. R.; REDMOND, C.; FISHER, B. Histologic grading of breast cancer. **Pathology Annual**, v. 15, n. Pt 1, p. 239–251, 1980.

FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 124, n. 7, p. 966–78, 2000a.

GILES, G. et al. *In situ* register and small invasive breast cancer in Victoria, 1988 to 1992: tumour characteristics and patient management. **ANZ Journal of Surgery**, v. 71, n. 5, p. 266–270, 2001.

GOLDHIRSCH, A. et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. **Annals of Oncology**, v. 16, n. 10, p. 1569–1583, 2005.

GOLDHIRSCH, A. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206–2223, 2013.

GOLDSTEIN, N. S.; KESTIN, L.; VICINI, F. Intraductal carcinoma of the breast: pathologic features associated with local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 24, n. 8, p. 1058–1067, 2000.

GOMES, D. S. et al. Inter-observer variability between general pathologists and a specialist in breast pathology in the diagnosis of lobular neoplasia, columnar cell lesions, atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma *in situ* of the breast. **Diagnostic Pathology**, v. 9, n. 1, p. 121, jun. 2014.

GOUVÊA, A. P. et al. Selecting antibodies to detect HER2 overexpression by immunohistochemistry in invasive mammary carcinomas. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, v. 14, n. 1, p. 103–108, mar. 2006.

- GROEN, E. J. et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma *in situ* (DCIS). **Breast**, v. 31, p. 274–283, 2017.
- HAN, K. et al. Expression of HER2neu in Ductal Carcinoma *in situ* is Associated with Local Recurrence. **Clinical Oncology**, v. 24, n. 3, p. 183–189, 2012a.
- HARRIS JAY R., MARC E. LIPPMAN, C. KENT OSBORNE, M. M. **Diseases of the Breast**. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- HARRISON, M., COYNE, J. D., GOREY, T., & DERVAN, P. A. Comparison of cytomorphological and architectural heterogeneity in mammographically-detected ductal carcinoma *in situ*. **Histopathology**, v. 28, n. 5, p. 445–450, 1996.
- HETELEKIDIS, S. et al. Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma *in situ*. **Cancer**, v. 85, n. 2, p. 427–431, jan. 1999.
- HOLLAND, R. et al. Ductal carcinoma *in situ*: a proposal for a new classification. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 11, n. 3, p. 167–180, ago. 1994.
- HOUSSAMI, N. et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 21, n. 3, p. 717–730, mar. 2014.
- HOUSSAMI, N.; MORROW, M. Margins in breast conservation: A clinician's perspective and what the literature tells us. **Journal of Surgical Oncology**, v. 110, n. 1, p. 2–7, 2014.
- HWANG, E. S. et al. Patterns of Chromosomal Alterations in Breast Ductal Carcinoma *In situ*. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 15, p. 5160–5167, 1 ago. 2004.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. **IARC CancerBase No. 11**. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 11 set. 2017.
- JACKISCH, C. et al. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus - Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. **Breast Care**, v. 10, n. 3, p. 211–219, 2015.
- JACQUEMIER, J. et al. An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. **British Journal of Cancer**, v. 61, n. 6, p. 873–876, jun. 1990.
- JAFFER, S.; BLEIWEISS, I. J. Histologic classification of ductal carcinoma *in situ*. **Microscopy Research and Technique**, v. 59, n. 2, p. 92–101, out. 2002.
- JING, X. et al. Extensive intraductal component (EIC) and estrogen receptor (ER) status in breast cancer. **Pathology International**, v. 48, n. 6, p. 440–447, jun. 1998.
- JO, B.-H.; CHUN, Y.-K. Heterogeneity of invasive ductal carcinoma: proposal for a hypothetical classification. **Journal of Korean Medical Science**, v. 21, n. 3, p. 460–468, jun. 2006.
- KEPPLE, J. et al. The receptor expression pattern in ductal carcinoma *in situ* predicts recurrence. **The American Journal of Surgery**, v. 192, n. 1, p. 68–71, jul. 2006.

KERLIKOWSKA, K. et al. Biomarker Expression and Risk of Subsequent Tumors After Initial Ductal Carcinoma *In Situ* Diagnosis. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 9, p. 627–637, maio 2010.

KESHGEGIAN, A. A.; CNAAN, A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 104, n. 1, p. 42–49, jul. 1995.

KILLEEN, J. L.; NAMIKI, H. DNA analysis of ductal carcinoma *in situ* of the breast. A comparison with histologic features. **Cancer**, v. 68, n. 12, p. 2602–2607, dez. 1991.

KIM, J. Y. et al. Grade of ductal carcinoma *in situ* accompanying infiltrating ductal carcinoma as an independent prognostic factor. **Clinical Breast Cancer**, v. 13, n. 5, p. 385–391, 2013.

LAGIOS, M. D. et al. Mammographically detected duct carcinoma *in situ*. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. **Cancer**, v. 63, n. 4, p. 618–624, fev. 1989.

LAKHANI SR, ELLIS IO, SCHNITT SJ, TAN PH, VAN DE V. M. **Classification of tumours of the breast**. 4. ed. Lyon: Iarc Press, 2012.

LAMPEJO, O. T. et al. Evaluation of infiltrating ductal carcinomas with a DCIS component: correlation of the histologic type of the *in situ* component with grade of the infiltrating component. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 11, n. 3, p. 215–222, ago. 1994.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159–74, mar. 1977.

LEAL, C. B. et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and c-erbB2 protein. **Cancer**, v. 75, n. 8, p. 2123–2131, 1995.

LENNINGTON, W. J. et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. Heterogeneity of individual lesions. **Cancer**, v. 73, n. 1, p. 118–124, 1994.

LEONARD, G. D.; SWAIN, S. M. Ductal carcinoma *in situ*, complexities and challenges. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 12, p. 906–920, jun. 2004.

LESTER, S. C. et al. **Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast Protocol**. 2016.

MACDONALD, H. R. et al. Local control in ductal carcinoma *in situ* treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. **American Journal of Surgery**, v. 190, n. 4, p. 521–525, out. 2005.

MAMOUNAS, E. P. NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions. **Clinical Medicine & Research**, v. 1, n. 4, p. 309–326, out. 2003.

MEYER, J. S. Cell kinetics of histologic variants of *in situ* breast carcinoma. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 7, n. 3, p. 171–180, 1986.

MOINFAR, F. Flat ductal intraepithelial neoplasia of the breast: evolution of Azzopardi's clinging concept. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 27, n. 1, p. 37–48, fev. 2010.

- NEMOTO, T. et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. **Cancer**, v. 45, n. 12, p. 2917–2924, jun. 1980.
- O'CONNELL, P. et al. Analysis of loss of heterozygosity in 399 premalignant breast lesions at 15 genetic loci. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 9, p. 697–703, maio 1998.
- PAGE DL, A. T. ELSTON CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In: Page DL, Anderson TJ, editors. **Diagnostic histopathology of the breast**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987. p. 300–311.
- PEREZ, A. A. et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: correlation between histopathological features and age of patients. **Diagnostic Pathology**, v. 9, p. 227, 2014.
- PERIN, T. et al. Immunohistochemical evaluation of multiple biological markers in ductal carcinoma *in situ* of the breast. **European Journal of Cancer**, v. 32A, n. 7, p. 1148–155, jun. 1996.
- PINDER, S. E. Ductal carcinoma *in situ* (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. **Modern Pathology**, v. 23, n. S2, p. S8–S13, 2010.
- PINDER, S. E. et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. **British Journal of Cancer**, v. 103, n. 1, p. 94–100, jun. 2010.
- PINDER, S.; O'MALLEY, F. P. **Breast Pathology**. London: Saunders, 2011. Chapter 17: Morphology of DCIS. .
- POLLER, D. N. et al. Oestrogen receptor expression in ductal carcinoma *in situ* of the breast: relationship to flow cytometric analysis of DNA and expression of the c-erbB-2 oncoprotein. **British Journal of Cancer**, v. 68, n. 1, p. 156–161, jul. 1993.
- POLLER, D. N. et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. **The Lancet**, v. 345, n. 8958, p. 1154–1157, 1995.
- PROVENZANO, E. et al. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma *in situ* of the breast. **European Journal of Cancer**, v. 39, n. 5, p. 622–630, 2003.
- PROVENZANO, E. et al. Histological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma *in situ* of the breast: an Australian population-based study. **Pathology**, v. 36, n. 3, p. 221–229, jun. 2004.
- RAMACHANDRA, S. et al. Immunohistochemical distribution of c-erbB-2 in *in situ* breast carcinoma—a detailed morphological analysis. **The Journal of Pathology**, v. 161, n. 1, p. 7–14, 1990.
- RINGBERG, A. et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 26, n. 5, p. 444–451, ago. 2000.
- ROMOND, E. H. et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 16, p. 1673–1684, 20 out. 2005.

- ROSS, D. S.; WEN, Y. H.; BROGI, E. Ductal carcinoma *in situ*: morphology-based knowledge and molecular advances. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 20, n. 4, p. 205–216, jul. 2013.
- SARODE, V. R. et al. A Comparative Analysis of Biomarker Expression and Molecular Subtypes of Pure Ductal Carcinoma *In Situ* and Invasive Breast Carcinoma by Image Analysis: Relationship of the Subtypes with Histologic Grade, Ki67, p53 Overexpression, and DNA Ploidy. **International journal of Breast Cancer**, v. 2011, p. 217060, 2011.
- SCHWARTZ, G. F. The role of excision and surveillance alone in subclinical DCIS of the breast. **Oncology**, v. 8, n. 2, p. 21-6-7, 31–2, 35, fev. 1994.
- SCOTT, M. A. et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: Reproducibility of histological subtype analysis. **Human Pathology**, v. 28, n. 8, p. 967–973, 1997.
- SCRIPCARU, G.; ZARDAWI, I. M. Mammary ductal carcinoma *in situ*: A fresh look at architectural patterns. **International Journal of Surgical Oncology**, v. 2012, 2012.
- SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 1, p. 7–30, jan. 2016.
- SIGAL-ZAFRANI, B. et al. Histological margin assessment for breast ductal carcinoma *in situ*: precision and implications. **Modern Pathology**, v. 17, n. 1, p. 81–88, jan. 2004.
- SILVERSTEIN. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: Controversial Issues. **The Oncologist**, v. 3, n. 2, p. 94–103, 1998.
- SILVERSTEIN, M. J. et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. **Cancer**, v. 66, n. 1, p. 102–108, jul. 1990.
- SILVERSTEIN, M. J. et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. **Lancet**, v. 345, n. 8958, p. 1154–1157, maio 1995.
- SILVERSTEIN, M. J. et al. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. **Cancer**, v. 77, n. 11, p. 2267–2274, jun. 1996.
- SIMPSON, J. F. et al. Amplification of CCND1 and expression of its protein product, cyclin D1, in ductal carcinoma *in situ* of the breast. **The American Journal of Pathology**, v. 151, n. 1, p. 161–168, jul. 1997.
- SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science**, v. 235, n. 4785, p. 177–182, jan. 1987.
- SOBIN, L. H. et al. **TNM classification of malignant tumours**. Wiley-Blackwell, p. 181-193, 2009.
- SOLIN, L. J. et al. Ductal carcinoma *in situ* (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. Correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. **Cancer**, v. 71, n. 8, p. 2532–2542, abr. 1993.
- SOOMRO, S.; SHOUSHA, S.; SINNETT, H. D. Oestrogen and progesterone receptors in screen-detected breast carcinoma: an immunohistological study using paraffin sections. **Histopathology**, v. 21, n. 6, p. 543–547, dez. 1992.



STUART-HARRIS, R. et al. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. **Breast**, v. 17, n. 4, p. 323–334, ago. 2008.

TAMIMI, R. M. et al. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma *in situ* and invasive breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 10, n. 4, p. R67, ago. 2008.

TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. **World Health Organization Classification of Tumours**. Lyon: Iarc Press, 2003.

VAN DE VIJVER, M. et al. Amplification of the neu (c-erbB-2) oncogene in human mammary tumors is relatively frequent and is often accompanied by amplification of the linked c-erbA oncogene. **Molecular and Cellular Biology**, v. 7, n. 5, p. 2019–2023, maio 1987.

VAN DE VIJVER, M. J. Biological variables and prognosis of DCIS. **Breast**, v. 14, n. 6, p. 509–519, 2005.

VERKOOIJEN, H. M. Prediction of positive resection margins in patients with non-palpable breast cancer. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 41, n. 1, p. 106–112, 2015.

VIRNIG, B. A. et al. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 3, p. 170–178, fev. 2010.

WALLIS, M. G. et al. The effect of DCIS grade on rate, type and time to recurrence after 15 years of follow-up of screen-detected DCIS. **British Journal of Cancer**, v. 106, n. 10, p. 1611–1617, maio 2012.

WANG, S.-Y. et al. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma *in situ*: a meta-analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 127, n. 1, p. 1–14, maio 2011.

WAPNIR, I. L. et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 6, p. 478–488, mar. 2011.

WIECHMANN, L.; KUERER, H. M. The molecular journey from ductal carcinoma *in situ* to invasive breast cancer. **Cancer**, v. 112, n. 10, p. 2130–2142, maio 2008.

WILBUR, D. C.; BARROWS, G. H. Estrogen and progesterone receptor and c-erbB-2 oncoprotein analysis in pure *in situ* breast carcinoma: an immunohistochemical study. **Modern Pathology**, v. 6, n. 2, p. 114–120, mar. 1993.

WOLFF, A. C. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 31, p. 3997–4013, 2013.

WONG, H. et al. Presence of an *in situ* component is associated with reduced biological aggressiveness of size-matched invasive breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 102, n. 9, p. 1391–1396, abr. 2010.

WONG, H. et al. Coexisting ductal carcinoma *in situ* independently predicts lower tumor aggressiveness in node-positive luminal breast cancer. **Medical Oncology**, v. 29, n. 3, p. 1536–1542, set. 2012.

YU, K. D. et al. Different distribution of breast cancer subtypes in breast ductal *carcinoma in situ* (DCIS), DCIS with microinvasion, and DCIS with invasion component. **Annals of Surgical Oncology**, v. 18, n. 5, p. 1342–1348, maio 2011.

ZAFRANI, B. et al. Mammographically-detected ductal *in situ* carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. **Seminars in Diagnostic pathology**, v. 11, n. 3, p. 208–214, ago. 1994.

## ANEXO - ESTADIAMENTO CLINICO E PATOLÓGICO

| TNM - Classificação Clínica  |  |
|--|--|
| T - Tumor Primário   |  |
| TX   | O tumor primário não pode ser avaliado   |
| T0   | Não há evidência de tumor primário   |
| Tis  | Carcinoma <i>in situ</i> :<br>Tis (CDIS) Carcinoma ductal <i>in situ</i><br>Tis (CLIS) Carcinoma lobular <i>in situ</i><br>Tis (Paget) Doença de Paget do mamilo sem tumor na mama   |
| Nota: A doença de Paget associada com tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor  |  |
| T1   | Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão.<br>T1mic Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão  |
| Notas: Microinvasão é a extensão de células neoplásicas além da membrana basal, alcançando os tecidos adjacentes, sem focos tumorais maiores do que 0,1 cm em sua maior dimensão. Quando há focos múltiplos de microinvasão, somente o tamanho do maior foco é utilizado para classificar a microinvasão. (Não usar a soma dos focos individuais) A presença de múltiplos focos de microinvasão deve ser anotada como se faz com os carcinomas invasores extensos múltiplos.<br>T1a Com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão<br>T1b Com mais de 0,5 cm, até 1 cm em sua maior dimensão<br>T1c Com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão |  |
| T2   | Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão   |
| T3   | Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão   |
| T4   | Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele, somente como descritos em T4a a T4d<br>Nota: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.<br>T4a Extensão à parede torácica<br>T4b Edema (inclusive "pele de laranja" 'peau d'orange'), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama<br>T4c Ambos (T4a e T4b), acima<br>T4d Carcinoma inflamatório  |
| Nota: O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por um endurecido difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipelóides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biópsia de pele for negativa e não existir tumor primário localizado mensurável, o carcinoma inflamatório clínico (T4d) é classificado patologicamente como pTX. A retração da pele, do mamilo ou outras alterações cutâneas, exceto aquelas incluídas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem alterar a classificação.   |  |
| pN - Linfonodos Regionais  |  |
| A classificação histopatológica requer a ressecção e o exame, pelo menos, dos linfonodos axilares inferiores (nível I). Tal ressecção incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0.<br>O exame de um ou mais linfonodos sentinelas pode ser usado para a classificação patológica. Se a classificação é baseada somente em biópsia do linfonodo sentinela sem dissecação subsequente dos linfonodos axilares, deve ser designado como (sn) para linfonodo sentinela, p. ex., pN1(sn).   |  |
| pNX  | Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (não removidos para estudo ou previamente removidos)   |
| pN0  | Ausência de metástase em linfonodos regionais*<br>Nota: *Casos somente com células tumorais isoladas (CTI [ITC]) nos linfonodos regionais são classificados como pN0. As CTI [ITC] são células tumorais únicas ou em pequenos grupamentos celulares, não maiores que 0,2 mm em sua maior dimensão, que são geralmente detectadas por imunohistoquímica ou métodos moleculares, mas que poderiam ter sido verificados pela coloração de rotina (H&E). As CTI [ITC], tipicamente, não mostram evidência de atividade metastática, p. ex., proliferação ou reação estromal. |
| pN1mi  | Micrometástase (maior que 0,2 mm, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão)  |
| pN1  | Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), e/ou linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is) com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém  |

|                           |  |
|---------------------------|--|
|                           | <p>não clinicamente aparente**</p> <p>pN1a Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) incluindo pelo menos um maior que 2 mm em sua maior dimensão</p> <p>pN1b Metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente**</p> <p>pN1c Metástase em 1-3 linfonodos axilares e metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente**</p>  |
| pN2                       | <p>Metástase em 4-9 linfonodos axilares homolaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), clinicamente aparente***, na ausência de metástase em linfonodos axilares</p> <p>Notas: **não clinicamente aparente = não detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia).</p> <p>***cl clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia) ou macroscopicamente visível patologicamente.</p> <p>pN2a Metástase em 4-9 linfonodos axilares incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm</p> <p>pN2b Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), clinicamente aparente, na ausência de metástase em linfonodos axilares</p>  |
| pN3                       | <p>Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares homolaterais; ou em linfonodos infra-claviculares homolaterais; ou metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares clinicamente negativos, metástase microscópica em linfonodos mamários internos; ou em linfonodos supraclaviculares homolaterais</p> <p>pN3a Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um maior que 2 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares</p> <p>pN3b Metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na presença de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente</p> <p>pN3c Metástase em linfonodos supraclaviculares</p> |
| M - Metástase à Distância |  |
| MX                        | A presença de metástase à distância não pode ser avaliada  |
| M0                        | Ausência de metástase à distância  |
| M1                        | Metástase à distância  |

FONTE: SOBIN, L. H. et al. **TNM classification of malignant tumours**. Wiley-Blackwell, p. 181-193, 2009.