

Carcinoma ductal *in situ* da mama: correlação dos achados arquiteturais, citológicos e IHQ e análise de recorrência

Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation of architectural, cytological, IHC findings and recurrence analysis

Thiago Acrux¹; Daniel Athanazio²; Débora Gaudêncio¹; Caroline Rocha¹

1. Hospital São Rafael, Salvador, Bahia, Brasil. 2. Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Bahia, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Este estudo avaliou as características histopatológicas do carcinoma ductal *in situ* (CDIS), incluindo grau citológico, padrão arquitetural e imuno-histoquímica (IHQ) em CDIS puro e associado a carcinoma invasivo tipo não especial (CI-TNE). **Métodos:** Avaliamos uma série de 232 casos de CDIS puro ou associado ao carcinoma mamário invasivo de um total de 399 carcinomas mamários provenientes de uma população constituída por mulheres diagnosticadas com câncer de mama e submetidas à cirurgia mamária, entre 2011 e 2015. **Resultados:** O CDIS apresentou um padrão arquitetural misto na maioria dos casos (56%); o subtipo sólido foi a morfologia mais comum (30%). O CDIS de alto grau foi identificado em 84/221 casos (38%), e comedonecrose estava presente em 106/221 casos (48%). O alto grau foi mais comum no subtipo sólido (61/155 casos, 39%; $p < 0,001$). O tamanho do tumor foi maior na presença de comedonecrose do que na ausência (média 27 vs. 20 mm; $p = 0,009$). O receptor de estrogênio (RE) foi positivo em 81% dos casos com padrão cribriforme ($p = 0,013$). Maior recorrência locoregional foi encontrada nos subtipos comedonecrose (15%) e micropapilar (19%) no CDIS associado ao CI-TNE. **Conclusão:** Observamos uma maior relação do RE com o baixo grau nuclear, enquanto o Ki-67 relacionou-se com o alto grau. O CDIS apresentou mais alto grau nuclear em comparação com o CI-TNE. 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 foi mais comum nos subtipos sólido e comedonecrose, e o baixo grau, mais frequente no cribriforme.

Unitermos: carcinoma intraductal não infiltrante; câncer de mama; imuno-histoquímica.

ABSTRACT

Objective: This study evaluated the histopathological features of ductal carcinoma *in situ* (DCIS), including cytological grade, architectural pattern and immunohistochemistry (IHC) in pure DCIS and DCIS associated with invasive carcinoma of no special type (ICNST). **Methods:** We evaluated a series of 232 cases of pure DCIS and DCIS associated with ICNST from a total of 399 breast carcinomas from a population consisting by women diagnosed with breast cancer and submitted to breast surgery from 2011 to 2015. **Results:** DCIS presented a mixed architectural pattern in most cases (56%); the 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%). High-grade was more common in the solid subtype (61/155 cases, 39%, $p < 0.001$). Tumor size was greater in the presence of comedonecrosis than in the absence (mean 27 vs 20 mm, $p = 0.009$). Estrogen receptor (ER) was positive in 81% of cases with a cribriform pattern ($p = 0.013$). Greater locoregional recurrence was found in the comedonecrosis (15%) and micropapillary (19%) subtypes in DCIS associated with ICNST. **Conclusion:** We observed a greater relationship of ER with the low nuclear grade, while Ki-67 was related to the high-grade. DCIS presented a higher nuclear grade compared to ICNST. The less common pure pattern was the micropapillary, and the most common, the solid. Comedonecrosis was more frequent in the solid pattern. Our results showed that high-grade was more common in the solid and comedo subtype, and low-grade was more frequent in the cribriform.

Key words: non-infiltrating intraductal carcinoma; breast cancer; immunohistochemistry.

RESUMEN

Objetivo: Este estudio evaluó las características del carcinoma ductal *in situ* (CDIS), incluyendo grado citológico, patrón arquitectural y inmunohistoquímica en CDIS puro y asociado a carcinoma invasivo tipo no especial (CI-TNE). **Métodos:** Evaluamos una serie de 232 casos de CDIS puro o asociado a carcinoma mamario invasivo procedentes de una población de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y sometidas a cirugía mamaria, entre 2011 y 2015. **Resultados:** El CDIS presentó un patrón arquitectural mixto en la mayoría de los casos (56%); el subtipo sólido fue la morfología más común (30%). El CDIS de alto grado fue identificado en 84/221 casos (38%), y comedonecrosis estaba presente en 106/221 casos (48%). El alto grado fue más común en el subtipo sólido (61/155 casos, 39%; $p < 0.001$). El tamaño del tumor fue más grande en presencia de comedonecrosis de lo que en su ausencia (promedio 27 vs. 20 mm; $p = 0.009$). El receptor de estrógeno (RE) fue positivo en el 81% de los casos con patrón cribiforme ($p = 0.013$). Se encontró mayor recidiva locorregional en los subtipos comedonecrosis (15%) y micropapilar (19%) en el CDIS asociado al CI-TNE. **Conclusión:** Observamos mayor relación del RE con bajo grado nuclear, mientras Ki-67 se relacionó con alto grado. El CDIS presentó grado nuclear más alto de lo que el CI-TNE. El patrón puro menos común fue el micropapilar, y el más común, el sólido. La comedonecrosis fue más frecuente en el patrón sólido. Nuestros resultados mostraron que el alto grado fue más común en los subtipos sólido y comedonecrosis, y el bajo grado, más frecuente en el cribiforme.

Palabras clave: carcinoma intraductal no infiltrante; cáncer de mama; inmunohistoquímica.

INTRODUÇÃO

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS), antes uma doença incomum, agora representa 10%-30% de todos os cânceres de mama recém-diagnosticados. Isso se deve à detecção do CDIS por mamografia de triagem⁽¹⁾. Com o aumento do número de casos disponíveis para estudo, ficou claro que o CDIS é um grupo de lesões heterogêneas com diferentes características^(2, 3) e desfechos clínicos^(4, 5), o que reforça a necessidade de um sistema de classificação histológico relevante. O sistema tradicional classifica o CDIS de acordo com os padrões arquiteturais, a presença ou a ausência de necrose e o grau nuclear⁽⁶⁾.

Muitos casos mostram mais de um padrão arquitetural^(2, 5, 7). Entre as características do CDIS, o padrão arquitetural e seu valor prognóstico têm sido controversos⁽⁸⁾. É globalmente aceito que o grau nuclear é uma característica essencial presente em todos os sistemas de classificação já propostos e atualmente em uso⁽⁹⁾. Existe uma associação, embora não consistente, entre o grau nuclear e o padrão de crescimento arquitetural. A maioria dos carcinomas micropapilares e cribiformes *in situ* são de baixo grau nuclear e relativamente indolentes⁽¹⁰⁾. O CDIS comedo parece ser uma lesão mais agressiva. Por outro lado, o CDIS micropapilar foi associado à recorrência ipsilateral e contralateral de malignidade em análises multivariadas em uma publicação de Fisher *et al.* (2007)⁽¹¹⁾.

O objetivo deste estudo foi determinar as frequências dos subtipos arquiteturais e do grau nuclear de uma série de CDIS puros e associados ao câncer de mama invasivo, bem como

correlacionar as características clínicas e histopatológicas e avaliar o grau de concordância entre *in situ* e componentes invasivos nos casos de CDIS associados ao carcinoma invasivo, além de analisar a recorrência da doença nos grupos estudados.

PACIENTES E MÉTODOS

Desenho do estudo e critérios de inclusão do paciente

Foram selecionados 232 casos de DCIS puros ou associados a carcinoma invasivo de uma série 399 carcinomas mamários consecutivos de uma população composta por mulheres diagnosticadas com câncer de mama e submetidas a cirurgia e estudo histopatológico e imuno-histoquímico (IHQ) da peça cirúrgica no Laboratório de Patologia do Hospital São Rafael, na cidade de Salvador, Brasil, de janeiro de 2011 a junho de 2015. Apenas mulheres com perfil imuno-histoquímico completo e tratamento cirúrgico e clínico realizado no hospital foram selecionadas para este estudo. Protocolo de ética aprovado pelo Comitê de Ética nº 1.400.421.

Coleta de dados e variáveis de estudo

Os dados foram coletados por meio de busca ativa de prontuários e laudos imuno-histoquímicos, com base nas variáveis do estudo. As seguintes variáveis foram coletadas: data da cirurgia, idade ao diagnóstico (em anos); tipo de cirurgia e envolvimento linfonodal; tamanho do tumor medido na amostra

cirúrgica pelo patologista; tipo histológico; grau nuclear e grau histológico; padrão arquitetural do carcinoma *in situ*; margem cirúrgica (classificada como livre quando ≥ 2 mm, exígua quando < 2 mm, mas sem tinta e comprometida quando células tumorais estiverem com tinta); marcadores imuno-histoquímicos [receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e Ki-67] avaliados no CDIS puro e no componente invasivo quando associado a CDIS; doença de recorrência locorregional (RLR) – definida como recidiva da mama ipsilateral, clínica e histologicamente documentada – e recorrência regional, como comprometimento dos linfonodos ipsilaterais, obtida por meio de informações da coleta de dados realizada até junho de 2016. Os pacientes foram acompanhados clinicamente após o tratamento cirúrgico e monitorados a cada três meses, no primeiro ano, e a cada seis meses, a partir de então. Todos os casos foram revisados às cegas por um patologista experiente em câncer de mama.

Histologia e IHQ

Os critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2012)⁽¹²⁾ e pelo protocolo 2012 do College of American Pathologists (CAP)⁽¹³⁾ foram utilizados para o diagnóstico histopatológico e a classificação do CDIS e do carcinoma invasivo. O grau nuclear do CDIS foi classificado como baixo, intermediário ou alto, com base em tamanho nuclear, padrão de cromatina, pleomorfismo, presença de nucléolos e atividade mitótica. O grau histológico do carcinoma invasivo foi avaliado de acordo com o sistema de Elston-Ellis modificado por Bloom Richardson^(14, 15) e classificado como baixo, intermediário ou alto, com base na avaliação de pleomorfismo nuclear, formação de túbulos/glândulas e contagem mitótica⁽¹²⁾.

Foram avaliados aspectos arquiteturais e citológicos do CDIS e presença ou ausência de necrose, além dos principais tipos de CDIS, de acordo com o padrão de crescimento arquitetural (micropapilar, cribriforme, papilar, comedo e sólido). O CDIS foi dividido arquiteturalmente em puro/único, quando $> 90\%$ do tumor *in situ* apresentava apenas um padrão arquitetural e misto quando o padrão dominante representou menos de 90% do carcinoma *in situ*.

A avaliação de RE e RP foi realizada utilizando-se os critérios adotados pelo CAP. Quando 1% ou mais das células tumorais apresentaram núcleos marcados, o tumor foi considerado positivo⁽¹⁶⁾. Na avaliação do HER2, foram considerados os critérios propostos no manual do teste hercep e aceitos pela literatura durante o período dos testes^(17, 18). Os resultados considerados positivos foram aqueles com pontuação de 3+ (fortemente

positivo) e 2+ (fracamente positivo) pela coloração de IHQ e que apresentavam amplificação de HER-2 com base no valor da hibridização por fluorescência *in situ* (FISH)⁽¹⁷⁾. A marcação Ki-67 (clone MIB-1) na classificação de tumores foi considerada como alto índice proliferativo (tumores com mais de 20% dos núcleos marcados) e baixo índice proliferativo (tumores com menos de 20%)^(19, 20). Os anticorpos utilizados foram o clone 1D5 (RE), o clone PgR636 (RP) e o clone SP3+5 (HER2).

Métodos estatísticos

As análises estatísticas foram realizadas com o SPSS, versão 21.0 (SPSS, Inc., Chicago IL, 2012). O teste do χ^2 e, quando necessário, o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliar a associação entre os subtipos arquiteturais e os graus de CDIS e as características clinicopatológicas de importância prognóstica. O teste *t* foi utilizado para comparar a idade entre os grupos. O teste de Kappa ponderado foi empregado para avaliar a concordância entre o grau nuclear do CDIS e o grau nuclear e histológico do carcinoma invasivo. Os valores de Kappa no intervalo de 0,21 a 0,4 mostraram um acordo aceitável⁽²¹⁾. Todos os testes foram conduzidos considerando o nível de significância α de 0,05 e a potência $(1-\beta)$ de 0,8.

RESULTADOS

O CDIS puro foi detectado em 51/232 casos (21,9%) e 181/232 (78%) estavam associados ao carcinoma invasivo tipo não especial (CI-TNE). Não houve diferença significativa entre a idade de diagnóstico do CDIS puro ($51 \pm 10,7$ anos) e do CDIS associado ao CI-TNE ($53 \pm 11,8$ anos) ($p = 0,669$). Houve diferença significativa no tamanho médio entre o CDIS puro e o CDIS associado ao CI-TNE, média de $14,5 \pm 11,4$ mm *vs.* $26,4 \pm 21,6$ mm ($p = 0$), e entre o tamanho do CDIS na ausência e na presença de comedonecrose ($19,9 \pm 16,6$ mm *vs.* $27,1 \pm 23,1$ mm) ($p = 0,009$).

Como esperado, houve uma frequência maior de mastectomia em comparação com a cirurgia conservadora no grupo CDIS associado a invasivo (36,9% *vs.* 20,5%) e no grupo CDIS puro ($p = 0,039$). Foram submetidos à quimioterapia, 128 (71%) pacientes do grupo CDIS associado ao CI-TNE e cinco (11%) pacientes do CDIS puro (submetidos à QT neoadjuvante); à terapia hormonal, 128 (71%) do CDIS associado ao CI-TNE e 29 (66%) do CDIS puro; ao trastuzumabe, 19 (16%) do CDIS associado ao CI-TNE e 1/20 (5%) do CDIS puro (submetido à QT-neo); à radioterapia, 153 (85%) do CDIS associado ao CI-TNE e 33 (75%) do CDIS puro.

O envolvimento linfonodal foi mais frequente no subtipo padrão comedo puro (60% *vs.* 33,3%) em relação ao subtipo micropapilar ($p = 0,882$), e mais frequente no CDIS de alto grau nuclear do que no baixo grau (46,8% *vs.* 36,4%) ($p = 0,357$). Encontramos maior comprometimento da margem cirúrgica no CDIS puro (11,4%) em comparação com a margem do invasivo associado ao CDIS (6,1%) ($p = 0,308$). O grau nuclear e os padrões arquiteturais não foram associados ao *status* da margem.

Padrão arquitetural em componentes histológicos de carcinoma *in situ* puro e associado a invasivo

Um CDIS com padrão de crescimento arquitetural único esteve presente em 97 casos (44%), e 124 (56%) apresentaram um padrão de crescimento misto. O CDIS com padrão de crescimento único era sólido em 67 pacientes (30%), cribriforme em 15 (7%), micropapilar em três (1%), papilar em nenhum (0%) e comedo em 12 (3%). O padrão arquitetural misto com sólido em 171 casos (77%), cribriforme em 129 (58%), micropapilar em 33 (15%), papilar em 21 (9%) e comedo em 106 (48%). Um componente micropapilar estava presente em 11 casos de CDIS puro, todos mistos com outros padrões de crescimento e 24 casos em CDIS associados ao CI-TNE. Observamos que o padrão sólido é o mais relacionado com o componente invasivo, com 131/165 (79%) ($p = 0,702$). O padrão menos relacionado com os invasivos foi o micropapilar, em 21/32 (66%) ($p = 0,041$) (**Tabela 1**).

IHQ e padrão arquitetural

Os tipos de padrão arquitetural do CDIS puro mostraram relação apenas entre o tipo cribriforme e o RE positivo em 80,6% dos casos ($p = 0,013$); o Ki-67 apresentou baixa positividade (< 20%) em 74,2% ($p = 0,044$). Observamos maior frequência de positividade dos receptores hormonais na presença do subtipo sólido ($p < 0,05$). A positividade para HER2 mostrou maiores frequências nos subtipos micropapilar e comedonecrose.

O Ki-67 de alta positividade esteve presente em maior frequência nos subtipos sólido e comedonecrose ($p < 0,05$).

Grau citológico

Os casos de CDIS associados ao CI-TNE foram de alto grau em 65/160 (41%) e baixo grau em 11/160 (7%) dos pacientes. Os casos de CDIS sem componente invasivo foram de alto grau em 44,2% (19/43) e baixo grau em 4,7% (2/43) dos casos ($p = 0,162$). Entre os padrões arquiteturais do CDIS, o alto grau foi mais comum no subtipo sólido (42%, $p < 0,001$) e comedonecrose (57%, $p = 0$). A comedonecrose esteve presente em 106/221 (48%) casos de CDIS, sendo CDIS puro em padrão sólido 37/67 (55,2%) casos, cribriforme em 4/15 (26,7%) e micropapilar em 1/3 (33,3%) ($p = 0,002$). A comedonecrose esteve presente em 57% dos tumores de alto grau e em apenas 1% dos tumores de baixo grau ($p = 0$).

Análise de recorrência

A frequência de RLR encontrada foi 1/44 (2,3%) no CDIS puro e 16/179 (8,9%) no CDIS associado ao CI-TNE ($p = 0,077$). Nos tumores iniciais (TNM I-IIIa), a taxa de recorrência do CDIS foi de 1/32 (3,1%) e do CDIS associado ao CI-TNE, de 10/150 (6,7%) ($p = 0,289$). A recorrência sistêmica nos tumores iniciais foi de 1/32 (3,1%) no CDIS e 15/150 (10%) no CDIS associado ao CI-TNE ($p = 0,349$).

A análise da RLR nos diferentes padrões arquiteturais mostrou maior frequência de recorrência no padrão arquitetural micropapilar no CDIS associado ao CI-TNE (**Tabela 2**). Neste, a RLR foi de 4/84 (5%) no grau intermediário, de 9/65 (14%) no alto grau e 0/11 (0%) no baixo grau ($p = 0,207$).

Comparando o *status* da margem cirúrgica, identificamos RLR no CDIS associado ao CI-TNE em 13/151 (9%) casos com margem livre, em 2/17 (12%) naqueles com margem exígua e 1/11 (9%) com a margem comprometida ($p = 0,908$). No CDIS puro, houve apenas 1/37 (3%) caso de RLR em pacientes com margem livre ($p = 0,927$).

TABELA 1 – Correlação dos diferentes padrões arquiteturais puros e mistos do CDIS nos grupos CDIS e CDIS associados ao CI-TNE – número/total (%)

	Padrões arquiteturais	Sólido	Cribriforme	Micropapilar	Papilar	Comedonecrose
CDIS	Puro	12/67 (18%)	2/15 (13%)	0/3 (0%)	0/0 (0%)	3/12 (25%)
CDIS + CI-TNE	Puro	55/67 (82%)	13/15 (87%)	3/3 (100%)	0/0 (0%)	9/12 (75%)
CDIS	Misto	34/165 (21%)	31/123 (25%)*	11/32 (34%)*	6/19 (32%)	24/105 (23%)
CDIS + CI-TNE	Misto	131/165 (79%)	92/123 (75%)*	21/32 (66%)*	13/19 (68%)	81/105 (77%)

CDIS: carcinoma ductal *in situ*; CI-TNE: carcinomas invasivos tipo não especial; * $p < 0,05$.

TABELA 2 – RLR em diferentes padrões arquiteturais para CDIS e CDIS associado ao CI-TNE – número/total (%)

RLR	Sólido	Cribriforme	Micropapilar	Papilar	Comedonecrose
CDIS	1/32 (3%)	0/31 (0%)	0/11 (0%)	0/6 (0%)	0/22 (0%)
CDIS + CI-TNE	12/131 (9%)	4/91 (4%)*	4/21 (19%)	2/13 (15%)	12/81 (15%)*

RLR: recorrência locorregional; CDIS: carcinoma ductal in situ; CI-TNE: carcinomas invasivos tipo não especial; *p < 0,05.

DISCUSSÃO

Em nossa série, avaliamos características bem estabelecidas, como preditores do comportamento do CDIS^(12, 22, 23), que podem prever o risco de recorrência em mulheres com CDIS, incluindo idade, tamanho do tumor, extensão linear da margem de ressecção, grau do tumor, subtipo arquitetural, IHQ e presença de comedonecrose^(24, 25). A idade < 40 anos foi demonstrada como fator prognóstico independente para recorrência local, utilizado no índice prognóstico de Van Nuys-Silverstein⁽²³⁾. Em nosso estudo, não observamos diferença de idade entre pacientes com CDIS puro ou CDIS associado a carcinoma invasivo.

Foi demonstrado que o CDIS sem carcinoma invasivo apresenta mais frequentemente RE fraco ou negativo⁽²⁶⁾ quando comparado com o CDIS associado ao carcinoma invasivo. A razão para isso não é clara; especula-se que seja possível aumentar os níveis de RE no CDIS apenas quando a invasão se desenvolver nos tecidos circundantes⁽²⁷⁾. Poller *et al.* (1993)⁽²⁸⁾ relataram que entre 151 CDIS puro, 48 (32%) eram RE positivos. A positividade do RE foi significativamente associada a padrões arquiteturais do tipo não comedo, baixo grau histológico, tamanho pequeno das células e falta de superexpressão do HER2. Por outro lado, carcinomas micropapilares e cribriformes, caracterizados principalmente por baixo grau citológico ou intermediário, são comumente positivos para RE e RP⁽²⁹⁾. Detectamos uma relação do micropapilar com RE positivo em 75%, enquanto o cribriforme apresentou positividade do RE em 84%.

Em nosso estudo, os pacientes com CDIS de alto grau eram mais jovens (50 ± 10,5 anos) em comparação com os pacientes com CDIS de baixo grau (58,7 ± 11,5 anos). Indivíduos com tumores comedonecrose eram mais jovens (51 ± 11 anos) em comparação com aqueles com tumores não comedonecrose (53,9 ± 11,3 anos). Tal achado coincidente com os dados encontrados por Perez *et al.* (2014)⁽³⁰⁾. A presença de uma proporção maior de CDIS de alto grau nuclear no grupo de pacientes mais jovens pode representar um risco aumentado de recorrência local quando submetidos a terapia cirúrgica conservadora⁽¹¹⁾.

Classificamos o grau CDIS como alto em 84 (38%) casos; intermediário em 106 (48%); e baixo em apenas 13 (6%). Scripcaru *et al.* (2012)⁽³¹⁾ encontraram CDIS de alto grau nuclear

e intermediário, respectivamente, em 45% e 41% de seus 157 casos, e Perez *et al.* (2014)⁽³⁰⁾ em, respectivamente, 73% e 15% dos 403 casos. Kim *et al.* (2013)⁽³²⁾, em um estudo com 1751 CI-TNE com CDIS, observaram que em 79% dos casos, os pacientes com CDIS de alto grau tiveram pior sobrevida (86%) do que aqueles com CDIS de baixo grau ou CI-TNE puro (97% e 93%, respectivamente, $p = 0,001$), apresentando uma probabilidade 2,5 vezes maior de recorrência local ou distante. Outros trabalhos demonstraram que a classificação nuclear foi um preditor mais significativo de recorrência do que o padrão arquitetural^(33,34). Nos diferentes graus nucleares do CDIS associados ao CI-TNE, identificamos RLR em 9/65 (14%) no alto grau e 0/11 (0%) no baixo grau ($p = 0,207$).

O grau nuclear do CDIS foi correlacionado com o grau nuclear e histológico do carcinoma invasivo no mesmo tumor para avaliar a concordância entre os componentes *in situ* e os invasivos nos casos de CDIS associados ao carcinoma invasivo. Observou-se concordância significativa (0,61-0,8) entre os componentes *in situ* e invasivos em relação ao grau nuclear (kappa ponderado = 0,64), e concordância moderada (0,41-0,6) entre o grau nuclear do *in situ* e o grau histológico do invasivo (kappa ponderado = 0,41); $p = 0$. Esse achado é superior ao descrito por Perez *et al.* (2014) (kappa ponderado = 0,23) em 403 casos de CDIS; esses autores identificaram alto grau em 293/403 casos (72,7%).

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. De acordo com Scripcaru *et al.* (2012)⁽³¹⁾, o tipo macropapilar é o mais raro, ocorrendo na forma pura em menos de 3% de todos os casos de CDIS; o mais comum é o padrão sólido (67%). Perez *et al.* (2014)⁽³⁰⁾ observaram o padrão sólido como o mais comum (42%) e o papilar como menos comum (3%). Os tumores micropapilar e comedonecrose ductal foram considerados fatores de alto risco independentes para a recorrência de tumor ipsilateral de mama e câncer de mama contralateral por Fisher *et al.* (2007)⁽³⁵⁾. Neste estudo, o padrão micropapilar no CDIS associado ao CI-TNE apresentou maior RLR [4/21 (19%)]. Castellano *et al.* (2010)⁽³⁶⁾ mostraram que CDIS micropapilar de alto grau nuclear frequentemente superexpressa HER2 e tem uma maior taxa de proliferação, necrose e microinvasão. Neste estudo, encontramos o padrão micropapilar em CDIS puro com HER2 positivo em 36%.

A presença de comedonecrose foi mais frequente no padrão arquitetural sólido (55%) do que nos demais ($p = 0,002$). Scripcaru *et al.* (2012)⁽³¹⁾ e Perez *et al.* (2014)⁽³⁰⁾ também identificaram diferença estatisticamente significativa entre a presença de comedonecrose nos subtipos morfológicos, sendo mais frequente no subtipo sólido em ambos: 59% e 79%, respectivamente. A relação que encontramos entre a presença de comedonecrose e o grau nuclear do CDIS também foi relatada por Harrison *et al.* (1996)⁽³⁷⁾. Embora as taxas de recorrência ipsilateral do tumor sejam geralmente mais altas para tumores com comedonecrose do que sem necrose tumoral, 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⁽³⁸⁾. No entanto, o grau de atipia nuclear e necrose intraluminal são os principais fatores utilizados como critério na maioria dos sistemas de classificação⁽³⁹⁾.

Nossos resultados mostram que o alto grau foi mais comum no subtipo sólido (39%, $p < 0,001$) e tipo comedo (57%; $p < 0$), achado semelhante ao descrito por Scripcaru *et al.* (2012)⁽³¹⁾ e Perez *et al.* (2014)⁽³⁰⁾. O CDIS sólido puro com baixo grau nuclear é bastante raro, 5% em nosso estudo, contrastando com 36% do cribriforme. Fisher *et al.* (2007)⁽¹¹⁾ encontraram subtipos de comedo e micropapilar como fatores de risco independentes para a recorrência de tumores mamários ipsilaterais e contralaterais. Também encontramos maior RLR nos subtipos comedo (15%) e micropapilar (19%) no CDIS associado ao CI-TNE.

Emma J. Groen (2017)⁽⁴⁰⁾ analisou uma coorte de 10.090 mulheres com diagnóstico primário de CDIS. No total, 5,8% desenvolveram recorrência invasiva ipsilateral após tratamento para CDIS (conservador ou mastectomia) após seguimento médio de 11,6 anos. Wallis *et al.* (2012)⁽⁴¹⁾ relataram recentemente que o grau do CDIS afeta o tipo de recorrência e o tempo de recorrência invasiva; o CDIS de alto grau tem recorrência precoce (seis meses), enquanto o CDIS de graus baixo e intermediário pode recorrer após 60 meses (eventos na maioria não invasivos) com tempo médio de 131 meses.

Embora as margens de excisão livres de CDIS sejam claramente importantes para o prognóstico da recorrência local da doença⁽⁴²⁾, não há uma ampla concordância quanto à largura da margem de ressecção na qual o CDIS é considerado “completamente excisado”. Pacientes com margens positivas para tumores geralmente precisam ser submetidos a cirurgias subsequentes. Na literatura, as taxas de reoperação variam de 10,6% a 48%⁽⁴³⁾. Um painel de especialistas do consenso de St. Gallen 2015⁽⁴⁴⁾ endossou as conclusões de Houssami e Morrow (2014)⁽⁴⁵⁾, que reforçam a importância de se obter margens negativas, definidas como a ausência de tinta no câncer invasivo ou CDIS, para otimizar o controle local^(46,47).

Neste estudo, a presença de recidivas foi detectada em apenas um caso dos tumores com CDIS puro e nos 16 casos restantes com tumores CDIS associados a carcinoma invasivo. Isso se deve possivelmente devido ao curto tempo de acompanhamento das lesões do CDIS (máximo de 5,5 anos), uma vez que esse carcinoma leva mais tempo para recorrer e apresenta maior probabilidade de recorrência do componente invasivo nas lesões em que o CDIS associa-se ao invasivo. Quando analisamos apenas os tumores iniciais (TNM I-IIIa), a recorrência do DCIS foi de 1/32 (3%) e do DCIS associado ao CI-TNE de 10/142 (7%) ($p = 0,289$).

CONCLUSÃO

Confirmamos que pacientes mais jovens apresentaram CDIS com características morfológicas mais frequentemente relatadas como fator de risco para recorrência. O baixo grau foi mais relacionado com o RE, enquanto o alto grau, com o Ki-67. Não detectamos a relação do padrão arquitetural micropapilar com a maior positividade do RE nem a relação do padrão do tipo comedo com a idade mais jovem. Obtivemos maior concordância na comparação do grau nuclear do CDIS e CI-TNE no mesmo tumor. Nossos resultados mostram que o alto grau foi mais comum no subtipo sólido e comedo, e o baixo grau, mais frequente no cribriforme. Também encontramos uma maior RLR nos subtipos comedo e micropapilar.

REFERÊNCIAS

1. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 16; 94(20): 1546-54. PubMed PMID: 12381707.
2. Pinder SE. Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Mod Pathol.* 2010; 23(S2): S8-13.
3. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 2004 Apr 8; 350(14): 1430-41.
4. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer.* 1989 Feb 15; 63(4): 618-24. PubMed PMID: 2536582.
5. Leal CB, Schmitt FC, Bento MJ, Maia NC, Lopes CS. 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*. 1995; 75(8): 2123-31.
6. Cadman BA, Ostrowski JL, Quinn CM. Invasive ductal carcinoma accompanied by ductal carcinoma in situ (DCIS): comparison of DCIS grade with grade of invasive component. *Breast*. 1997 Jun; 6(3): 132-7.
 7. Lenington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast. Heterogeneity of individual lesions. *Cancer*. 1994; 73(1): 118-24.
 8. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jun 16; 96(12): 906-20. PubMed PMID: 15199110.
 9. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br J Cancer*. 2010 Jun 29; 103(1): 94-100.
 10. Jaffer S, Bleiweiss IJ. Histologic classification of ductal carcinoma in situ. *Microsc Res Tech*. 2002 Oct 15; 59(2): 92-101.
 11. Fisher ER, Land SR, Saad RS, et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol*. 2007; 128(1): 86-91.
 12. Classification of tumours of the breast. 4th ed. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ; World Health Organization, editors. Lyon: Iarc Press; 2012.
 13. Lester SC, Bose S, Angeles L, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast protocol. 2016.
 14. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis of breast cancer. *Br J Cancer*. 1957; 11(3): 359-77.
 15. Page DL, AT. ELSTON CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In: *Diagnostic histopathology of the breast*. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987. p. 300-11.
 16. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124(7): 966-78.
 17. Dako. Dako Herceptest: a manual for interpretation. Dako, Manual Guideline; 1999.
 18. Gouvêa AP, Milanezi F, Olson SJ, Leitao D, Schmitt FC, Gobbi H. Selecting antibodies to detect HER2 overexpression by immunohistochemistry in invasive mammary carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. 2006 Mar; 14(1): 103-8.
 19. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, 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. *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2206-23.
 20. Keshgegian AA, Nnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol*. 1995 Jul; 104(1): 42-9. PubMed PMID: 7611179.
 21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar; 33(1): 159-74. PubMed PMID: 843571.
 22. Clark SE, Warwick J, Carpenter R, Bowen RL, Duffy SW, Jones JL. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. *Br J Cancer*. 2011 Jan; 104(1): 120-7.
 23. Tamimi RM, Baer HJ, Marotti J, et al. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008 Aug 5; 10(4): R67. PubMed PMID: 18681955.
 24. Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, Marr G, Venter DJ, Armes JE. Histological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast: an Australian population-based study. *Pathology*. 2004 Jun; 36(3): 221-9.
 25. Ringberg A, Idvall I, Fernö M, et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2000 Aug; 26(5): 444-51.
 26. Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ, Baker S, Lew R. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer*. 1992 Mar 1; 69(5): 1174-81. PubMed PMID: 1739917.
 27. Perin T, Canzonieri V, Massarut S, et al. Immunohistochemical evaluation of multiple biological markers in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer*. 1996 Jun; 32A(7): 1148-55. PubMed PMID: 8758245.
 28. Poller DN, Snead DR, Roberts EC, 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. *Br J Cancer*. 1993 Jul; 68(1): 156-61.
 29. Chaudhuri B, Crist KA, Mucci S, Malafa M, Chaudhuri PK, Debder H. Distribution of estrogen receptor in ductal carcinoma in situ of the breast. *Surgery*. 1993 Feb 1; 113(2): 134-7. PubMed PMID: 8381562.
 30. Perez AA, Balabram D, Salles MA, Gobbi H. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between histopathological features and age of patients. *Diagn Pathol*. 2014; 9: 227.
 31. Scripcaru G, Zardawi IM. Mammary ductal carcinoma in situ: a fresh look at architectural patterns. *Int J Surg Oncol*. 2012; 2012.
 32. Kim JY, Han W, Moon HG, et al. Grade of ductal carcinoma in situ accompanying infiltrating ductal carcinoma as an independent prognostic factor. *Clin Breast Cancer*. 2013; 13(5): 385-91.
 33. Wang S-Y, Shamlivan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 May 15; 127(1): 1-14. PubMed PMID: 21327465.
 34. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, 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 J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 16; 103(6): 478-88. PubMed PMID: 1398619.
 35. Fisher ER, Land SR, Saad RS, et al. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jul 1; 128(1): 86-91.
 36. Castellano I, Marchiò C, Tomatis M, et al. Micropapillary ductal carcinoma in situ of the breast: an inter-institutional study. *Mod Pathol*. 2010 Feb 13; 23(2): 260-9.
 37. Harrison M, Coyne JD, Gorey T, Dervan PA. Comparison of cytomorphological and architectural heterogeneity in mammographically-detected ductal carcinoma in situ. *Histopathology*. 1996 May; 28(5): 445-50. PubMed PMID: 8735720.

38. Benson JR, Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Lancet Oncol.* 2013 Aug; 14(9): e348-57. PubMed PMID: 23896274.
39. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: Iarc Press; 2003.
40. Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast.* 2017; 31: 274-83.
41. Wallis MG, Clements K, Kearins O, Ball G, Macartney J, Lawrence GM. The effect of DCIS grade on rate, type and time to recurrence after 15 years of follow-up of screen-detected DCIS. *Br J Cancer.* 2012 May 8; 106(10): 1611-7.
42. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg.* 2005 Oct; 190(4): 521-5.
43. Verkooijen HM. Prediction of positive resection margins in patients with non-palpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(1): 106-12.
44. Jackisch C, Harbeck N, Huober J, 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.* 2015; 10(3): 211-9.
45. Houssami N, Morrow M. Margins in breast conservation: a clinician's perspective and what the literature tells us. *J Surg Oncol.* 2014; 110(1): 2-7.
46. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014 Mar; 21(3): 717-30.
47. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17; 347(16): 1233-41.

AUTOR CORRESPONDENTE

Thiago Acrux  0000-0002-3293-5009
e-mail: dracrux@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.